

**HETEROCYCLIC COMPOUND AND ITS PRODUCTION**

**Patent number:** JP8337583  
**Publication date:** 1996-12-24  
**Inventor:** NATSUKARI HIDEAKI; ISHIMARU TAKENORI; DOI TAKAYUKI  
**Applicant:** TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD  
**Classification:**  
- **International:** C07D401/04; A61K31/435; A61K31/44; A61K31/47; A61K31/495; A61K31/535; C07D471/04; C07D487/04; C07D491/052; C07D495/04; C07D513/04  
- **European:**  
**Application number:** JP19960115519 19960412  
**Priority number(s):** JP19950113594 19950413; JP19960115519 19960412

**Report a data error here**

**Abstract of JP8337583**

**PURPOSE:** To obtain the subject new compound, a specific heterocyclic compound, having tachykinin receptor antagonistic action, esp. substance P receptor antagonistic action, thus useful for e.g. treating allergic diseases, central nerve diseases, digestive tract diseases, circulatory diseases, etc.

**CONSTITUTION:** This new heterocyclic compound is expressed by formula I [A-ring and B-ring are each a (substituted) homocycle or heterocycle; Z is a (substituted) aliphatic hydrocarbon or (substituted) homocycle or heterocycle; R is H or a (substituted) hydrocarbon; X and Y are such that one party thereof is NR<1> (R<1> is H or a hydrocarbon) or O, the other party being CO or CS, or one party is -N=, the other party being =CR<2> (R<2> is H, a halogen, hydrocarbon, amino or OH); (n) is 1-4]. This compound has tachykinin receptor antagonistic action, esp. substance P receptor antagonistic action, thus being useful for e.g. treating asthma, rheumatic arthritis, pain, dementia, heart failure, etc. This compound is obtained by reaction of a carboxylic acid derivative of formula II with an amine compound of formula III.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-337583

(43)公開日 平成8年(1996)12月24日

(51)Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 401/04	2 1 5		C 0 7 D 401/04	2 1 5
A 6 1 K 31/435	A E D		A 6 1 K 31/435	A E D
31/44	A C V		31/44	A C V
31/47			31/47	
31/495	A C F		31/495	A C F

審査請求 未請求 請求項の数15 F D (全 43 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平8-115519  
 (22)出願日 平成8年(1996)4月12日  
 (31)優先権主張番号 特願平7-113594  
 (32)優先日 平7(1995)4月13日  
 (33)優先権主張国 日本 (J P)

(71)出願人 000002934  
 武田薬品工業株式会社  
 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号  
 (72)発明者 夏莉 英昭  
 兵庫県芦屋市緑町1番11-601号  
 (72)発明者 石丸 武範  
 大阪府豊中市中桜塚2丁目9番16号  
 (72)発明者 土居 孝行  
 大阪府和泉市鶴山台1丁目10番25号  
 (74)代理人 弁理士 飯田 充生 (外1名)

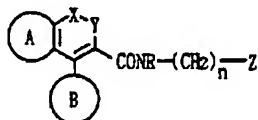
(54)【発明の名称】 複素環化合物およびその製造法

(57)【要約】

【課題】 新規な化合物又はその塩により、タキキニン受容体拮抗作用、特にサブスタンスP受容体拮抗作用を高める。

【解決手段】 下記一般式で表わされる化合物又はその塩。

【化1】



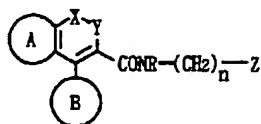
〔式中、A環及びB環は、同素又は複素環で、その少なくとも一方が複素環；Zは脂肪族炭化水素、飽和同素環または複素環；Rは水素原子又は炭化水素基；X及びYのうち、(1)一方が-NR<sup>1</sup>- (R<sup>1</sup>は水素原子又は炭化水素基)又は-O-、他方が-CO-又は-CS-、あるいは(2)一方が-N=、他方が=C R<sup>2</sup>- (R<sup>2</sup>は水素原子、ハロゲン原子、炭化水素基、アミノ基又はヒドロキシル基)；nは1～4の整数を示す〕

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

【化1】



〔式中、A環およびB環は、それぞれ置換基を有しているもよい同素または複素環で、その少なくとも一方が置換基を有しているもよい複素環；Zは置換基を有しているもよい脂肪族炭化水素、置換基を有しているもよい飽和同素環または置換基を有しているもよい複素環；Rは水素原子または置換基を有しているもよい炭化水素基；XおよびYのうち、(1)一方が-NR<sup>1</sup>- (R<sup>1</sup>は水素原子または置換基を有しているもよい炭化水素基を示す) または-O-、他方が-CO-または-CS-、あるいは(2)一方が-N=、他方が=CR<sup>2</sup>- (R<sup>2</sup>は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有しているもよい炭化水素基、置換基を有しているもよいアミノ基または置換基を有しているもよいヒドロキシル基を示す)；およびnは1ないし4の整数を示す。〕で表される化合物またはその塩。

【請求項2】 A環およびB環の一方が置換基を有しているもよい芳香環で、他方が置換基を有しているもよい芳香族複素環である請求項1記載の化合物。

【請求項3】 A環が置換基を有しているもよい芳香族複素環であり、B環が置換基を有しているもよいベンゼン環である請求項1記載の化合物。

【請求項4】 芳香族複素環が炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1種又は2種含む5又は6員の芳香族複素環である請求項3記載の化合物。

【請求項5】 Zが置換基を有しているもよい複素環である請求項1記載の化合物。

【請求項6】 Rが水素原子または置換基を有しているもよい炭化水素基、Zが置換基を有しているもよい飽和同素環である請求項1記載の化合物。

【請求項7】 -X-Y-が-CO-NR<sup>1</sup>- (R<sup>1</sup>は請求項1記載と同意義を示す) である請求項1記載の化合物。

【請求項8】 A環は置換基を有しているもよいピリジン環；B環は置換基を有しているもよいベンゼン環；Zは置換基を有しているもよい複素環；-X-Y-は-CO-NR<sup>1</sup>- (R<sup>1</sup>は請求項1記載と同意義を示す)；Rは水素原子または置換基を有しているもよい炭化水素基；およびnは1ないし4の整数である請求項1記載の化合物。

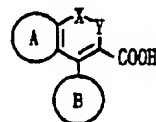
【請求項9】 A環は置換基を有しているもよいピリジン環；B環は置換基を有しているもよいベンゼン環；Z

2

は置換基を有しているもよい飽和同素環；-X-Y-は-CO-NR<sup>1</sup>- (R<sup>1</sup>は請求項1記載と同意義を示す)；Rは水素原子または置換基を有しているもよい炭化水素基；およびnは1ないし4の整数である請求項1記載の化合物。

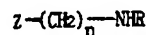
【請求項10】 一般式

【化2】



〔式中の記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩あるいは反応性誘導体と、一般式

【化3】



〔式中の記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする請求項1記載の化合物の製造法。

【請求項11】 請求項1記載の化合物を含有することを特徴とする医薬組成物。

【請求項12】 請求項1記載の化合物を含有することを特徴とするタキキニン受容体拮抗剤。

【請求項13】 請求項1記載の化合物を含有することを特徴とするサブスタンスP受容体拮抗剤。

【請求項14】 請求項1記載の化合物を含有することを特徴とする排尿異常改善剤。

【請求項15】 請求項1記載の化合物を含有することを特徴とする喘息、リュウマチ関節炎、変形関節炎、疼痛、咳、過敏性腸疾患または嘔吐改善剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は優れたタキキニン受容体拮抗作用を有する新規な複素環化合物およびその製造法、並びに前記化合物を含有する医薬組成物等に関する。

【0002】

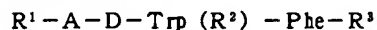
【従来の技術】タキキニンとは一群の神経ペプチドの総称であり、哺乳類ではサブスタンスP、ニューロキニン-A、ニューロキニン-Bが知られており、これらのペプチドは、生体内に存在するそれぞれの受容体（ニューロキニン-1、ニューロキニン-2、ニューロキニン-3）に結合することによって、様々な生物活性を発揮することが知られている。

【0003】その中で、サブスタンスPは神経ペプチドの中でも最も歴史が長く、詳細に研究されているものの1つであり、1931年にウマ腸管抽出物中に存在が確認され、1971年に構造決定されたアミノ酸11個からなるペプチドである。サブスタンスPは、末梢および

3

中枢において情報伝達物質などとして重要な役割を果たしていることが知られており、さらには種々の病態（例えば、痛み、炎症、アレルギー、頻尿、尿失禁、気道疾患、精神病など）に関与していると考えられている。

【0004】現在、サブスタンスP受容体拮抗作用を有する化合物として、(1) 特開平1-287095号公報には、下記式：



〔式中、 $R^1$ は水素原子またはアミノ保護基、 $R^2$ は水素原子、アミノ保護基、カルバモイル（低級）アルキル基、カルボキシ（低級）アルキル基または保護されたカルボキシ（低級）アルキル基、 $R^3$ はアル（低級）アルキル基、式：

【0005】

【化4】



〔式中、 $R^4$ および $R^5$ はそれぞれ水素原子、アリール基または適当な置換基を有してもよい低級アルキル基を意味するか、 $R^4$ と $R^5$ は互いに結合してベンゼン縮合低級アルキレン基を形成する〕で示される基、または式：

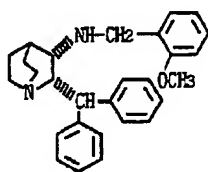
-OR<sup>6</sup>

〔式中、 $R^6$ は水素原子、アリール基または適当な置換基を有してもよい低級アルキル基を意味する〕で示される基、Aは単結合または1個または2個のアミノ酸残基をそれぞれ意味し、Aが-D-Trp-のアミノ酸残基1個を意味する場合には $R^4$ は水素原子ではない〕で示される化合物およびその塩が開示されている。

【0006】(2) EP-A-436, 334には、下記式

【0007】

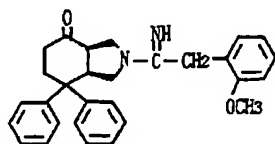
【化5】



で表わされる化合物などが、(3) EP-A-429, 366には、下記式

【0008】

【化6】



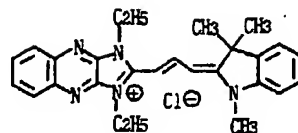
で表わされる化合物などが、(4) ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal C

4

hemistry), 34巻, 1751頁(1991年発行)には、式

【0009】

【化7】

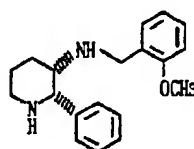


で表わされる化合物などが開示されている。

【0010】さらに、(5) WO91/09844には、式

【0011】

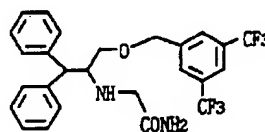
【化8】



で表わされる化合物などが、(6) EP-A-522, 808には、式

【0012】

【化9】

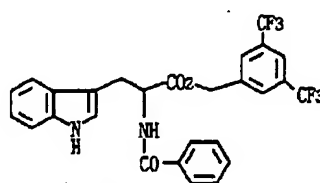


で表わされる化合物などが開示されている。

【0013】(7) WO93/01169には、式

【0014】

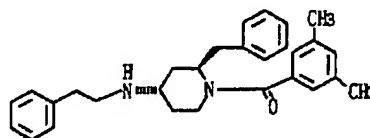
【化10】



で表わされる化合物などが、(8) EP-A-532, 456には、式

【0015】

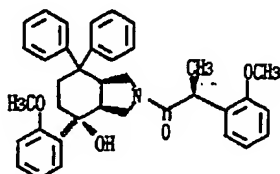
【化11】



で表わされる化合物などが開示されている。

【0016】さらに、(9) バイオオーガニック アン

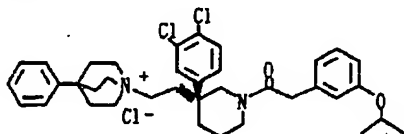
ド メディシナル ケミストリーレターズ (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters)、4巻、1903頁 (1994年発行) には、下記式:  
【0017】  
【化12】



で表される化合物が、(10) ヨーロピアン ジャーナル オブ ファーマコロジー (European Journal of Pharmacology)、250巻、403頁 (1993年発行) には、下記式:

【0018】

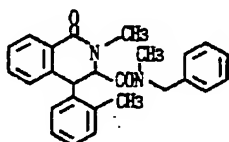
【化13】



で表される化合物が、(11) EP-A-585,913 には、下記式:

【0019】

【化14】



で表される化合物またはその塩などが記載されている。

【0020】

【発明が解決しようとする課題】 現在、前記種々病態 (特に頻尿、尿失禁など) の治療薬として、優れたタキキニン受容体拮抗作用 (特にサブスタンスP受容体拮抗作用) を有し、かつ安全性、持続性などの点からも十分に満足できる化合物は未だ見出されていない。そこで、前記公知の化合物とは化学構造が異なり、優れたタキキニン受容体拮抗作用を有し、該治療薬として十分に満足できる化合物の開発が望まれている。

【0021】 従って、本発明の目的は、高いタキキニン受容体拮抗作用、特にサブスタンスP受容体拮抗作用を有する新規な化合物とその製造方法、並びに前記化合物を含有する医薬組成物を提供することにある。

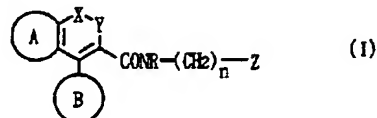
【0022】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、上記事情に鑑み鋭意研究を重ねた結果、縮合複素環に、ベンゼン環以外の基である脂肪族炭化水素、飽和同素環または複素環が、-CON<を介して結合していることに化学構

造上の特徴を有する下記一般式 (I) で表される複素環化合物、

【0023】

【化15】



10 【式中、A環およびB環は、それぞれ置換基を有していてもよい同素または複素環で、その少なくとも一方が置換基を有していてもよい複素環; Zは置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素、置換基を有していてもよい飽和同素環または置換基を有していてもよい複素環; Rは水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基; XおよびYの一方が-NR<sup>1</sup>- (R<sup>1</sup>は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す) または-O-、他方が-CO-または-CS-、あるいは一方が-N=、他方が=CR<sup>2</sup>- (R<sup>2</sup>は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基または置換基を有していてもよいヒドロキシル基を示す); およびnは1ないし4の整数を示す。) で表される化合物またはその塩を初めて合成すると共に、この特異な化学構造に基づいて前記複素環化合物が、予想外にも優れたタキキニン受容体拮抗作用 (特にサブスタンスP受容体拮抗作用) を有し、かつこの作用に基づく医薬として十分に満足できるものであることを見出し、これらに基づいて本発明を完成した。

【0024】 すなわち、本発明は、(1) 前記一般式 (I) で表される化合物またはその塩に関する。前記一般式で表される化合物 (I) において、(2) A環およびB環の一方は置換基を有していてもよい芳香環であり、他方は置換基を有していてもよい芳香族複素環であってもよく、(3) A環が置換基を有していてもよい芳香族複素環であり、B環が置換基を有していてもよいベンゼン環であってもよい。また、(4) 前記 (3) の芳香族複素環は、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1種又は2種含む5又は6員の芳香族複素環であってもよい。

40 【0025】 前記式 (I) で表される化合物又はその塩において、(5) Zは置換されていてもよい複素環であってもよい。また、(6) Rは水素原子又は置換基を有していてもよい炭化水素基であり、Zが置換基を有していてもよい飽和同素環であってもよく、(7) -X-Y-は-CO-NR<sup>1</sup>- (R<sup>1</sup>は前記と同意義を示す) であってもよい。

【0026】 さらに、前記化合物 (I) は、(8) A環は置換基を有していてもよいピリジン環; B環は置換基を有していてもよいベンゼン環; Zは置換基を有していてもよい複素環; -X-Y-は-CO-NR<sup>1</sup>- (R<sup>1</sup>は

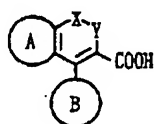
7

前記と同意義を示す) ; Rは水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基 ; およびnは1ないし4の整数である化合物、(9) A環は置換基を有していてもよいピリジン環 ; B環は置換基を有していてもよいベンゼン環 ; Zは置換基を有していてもよい飽和同素環 ;  $-X-Y-$ は $-CO-NR^1-$  ( $R^1$ は前記と同意義を示す) ; Rは水素原子又は置換基を有していてもよい炭化水素基 ; およびnは1ないし4の整数である化合物であつてもよい。

【0027】前記化合物は、(10) 下記一般式 (I) 10

【0028】

【化16】



(II)

【式中の記号は前記と同意義を示す。】で表される化合物またはその塩あるいは反応性誘導体と、下記一般式 (I I I) 20

【0029】

【化17】



【式中の記号は前記と同意義を示す。】で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造できる。

【0030】本発明の医薬組成物、タキキニン受容体拮抗剤、サブスタンスP受容体拮抗剤、排尿異常改善剤及び喘息、リウマチ関節炎、変形関節炎、疼痛、咳、過敏性腸疾患または嘔吐改善剤は、前記化合物を含有する。 30

【0031】

【発明の実施の形態】以下に、本発明を詳細に説明する。

#### A環およびB環

前記一般式 (I) 中、A環およびB環は、それぞれ、置換基を有していてもよい同素または複素環であり、その少なくとも一方は置換基を有していてもよい複素環である。

【0032】前記「同素または複素環」には、例えば、(i) 炭素原子からなる環状炭化水素または(ii) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1種または2種のテロ原子を、好ましくは1個または2個含む芳香族複素環または非芳香族複素環などが含まれる。

【0033】前記「環状炭化水素」には、例えば、5~8員の環状炭化水素 (脂環式炭化水素、芳香族炭化水素) などが含まれ、特に5又は6員の環状炭化水素などが含まれる。例えば、A環に関しては、ベンゼン、C 50

8

5-6シクロアルケン (例えば、シクロペンテン、シクロヘキセンなど) などが含まれ、B環に関しては、上記のものに加えてさらに、C5-6シクロアルカン (例えば、シクロヘキサン、シクロペンタンなど) なども含まれる。A環に関しては、例えば、ベンゼン、シクロヘキセン環などの6員の同素環が好ましく、特にベンゼン環などが好ましい。B環に関しては、例えばベンゼン、シクロヘキサン環などの6員の同素環が好ましく、特にベンゼン環が好ましい。

【0034】「芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個または2個含む5又は6員の芳香族複素環 (例えば、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾール環など) などが挙げられる。好ましい芳香族複素環には、例えば、ピリジン、ピロール、ピラジン、チアゾールおよびチオフェン環などが含まれる。特に(i) 炭素原子以外に窒素原子を1個または2個含む6員の含窒素芳香族複素環 (例えば、ピリジン、ピラジン環など) または(ii) 炭素原子以外に硫黄原子を1個含む5員の芳香族複素環 (例えば、チオフェン環など) などが好ましい。

【0035】前記「非芳香族複素環」には、例えば、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個または2個含む5または6員の非芳香族複素環などが含まれる。例えば、A環に関しては、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピラジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロピラン、ジヒドロピロール、ジヒドロイミダゾール、ジヒドロピラゾール、ジヒドロチオフェン、ジヒドロフラン、ジヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール環などが挙げられ、B環に関しては、上記のものに加えて、さらにピペリジン、ピペラジン、ヘキサヒドロピリミジン、ヘキサヒドロピリダジン、テトラヒドロピラン、モルホリン、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、テトラヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソキサゾール環などが挙げられる。A環に関しては、例えば、炭素原子以外に、窒素原子を1または2個含む6員の非芳香族複素環 (例えば、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン環など) などが好ましく、特にテトラヒドロピリジン環などが汎用される。B環に関しては、例えば、炭素原子以外に窒素原子を1または2個含む6員の非芳香族複素環 (例えば、ピペリジン、ピペラジン環など) などが好ましく、特にピペラジン環などが汎用される。 50

【0036】A環およびB環のうち少なくとも一方は、置換基を有していてもよい複素環で構成され、A環およびB環の双方を、置換基を有していてもよい複素環で構成してもよい。A環およびB環のうち一方は、①置換基を有していてもよい芳香環であり、他方は、②置換基を有していてもよい芳香族複素環であるのが好ましい。

【0037】上記①「芳香環」には、例えば、(i)前記「芳香族複素環」、すなわち、炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1種または2種のヘテロ原子を、好ましくは1個または2個含む、置換基を有していてもよい5又は6員の芳香族複素環（例えば、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾール環など）または(ii)置換基を有していてもよいベンゼン環が含まれる。

【0038】前記①「芳香環」が有していてもよい置換基としては、例えば、後述するA環およびB環におけると同様の置換基が挙げられ、前記②「置換基を有していてもよい芳香族複素環」の「芳香族複素環」には、例えば、前記「5又は6員の芳香族複素環」と同様の芳香族複素環が挙げられる。また、②「置換基を有していてもよい芳香族複素環」が有していてもよい置換基としては、例えば、後述するA環およびB環におけると同様の置換基が挙げられる。上記「5又は6員の芳香族複素環」としては、前記「芳香族複素環」の項で述べたのと同様の複素環などが好ましい。

【0039】さらに好ましくは、A環およびB環のうち一方は、置換基を有していてもよい芳香族複素環（例えば、5又は6員の芳香族複素環）であり、他方は置換基を有していてもよいベンゼン環である。

【0040】A環、B環で示される「同素または複素環」、「芳香族複素環」、「非芳香族複素環」、「環状炭化水素」、「芳香環」、「ベンゼン環」が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル基、ハロゲン化されていてもよいアルコキシ基、ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基、アリール基、アシルアミノ基、アシルオキシ基、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、モノー又はジールキルアミノ基、環状アミノ基（例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を含んでいてもよい環状アミノ基）、アルキルカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、アルキルカルボニル基、カルバモイル基、モノー又はジールキルカルバモイル基、アルキルスルホニル基、オキシ基などが挙げられる。

【0041】A環およびB環の置換基は、環のうち置換可能ないずれの位置に置換していてもよく、置換基が2

個以上である場合には、置換基はそれぞれ同一又は異なっていてよく、その個数は1〜4個程度であってもよい。置換基の個数は1〜3個程度であるのが好ましい。

【0042】A環およびB環が有していてもよい「ハロゲン原子」には、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子が含まれる。好ましいハロゲン原子としては、例えば、フッ素、塩素、臭素原子（特にフッ素、塩素原子など）が挙げられる。

【0043】A環およびB環が有していてもよい「置換基を有していてもよいアルキル基」としては、例えば、ヒドロキシル基、アミノ基、カルボキシル基、ニトロ基、モノー又はジールキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基など）、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基（例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ基など）およびハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素原子など）などから選ばれた1〜4個の置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル基など）などが挙げられる。特に、ハロゲン化されていてもよいアルキル基、例えば、 $C_{1-6}$ アルキル基、および1〜5個程度のハロゲン原子が置換した $C_{1-6}$ アルキル基などが好ましい。このようなアルキル基又はハロゲン化アルキル基には、例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、2-トリフルオロメチルエチル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、4-トリフルオロメチルブチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシル、5-トリフルオロメチルペンチル基などが含まれる。

【0044】さらに好ましい「置換基を有していてもよいアルキル基」には、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル基、例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、2-トリフルオロメチルエチル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル基などの $C_{1-4}$ アルキル基や1〜3個程度のハロゲン原子が置換した $C_{1-4}$ アルキル基などが含まれる。

【0045】A環およびB環が有していてもよい「ハロゲン化されていてもよいアルコキシ基」としては、例えば、 $C_{1-6}$ アルコキシ基または1〜5個程度のハロゲン原子が置換した $C_{1-6}$ アルコキシ基などがあげられる。



このようなアルコキシ基又はハロゲン化アルコキシ基には、例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基などが含まれる。好ましい「ハロゲン化されていてもよいアルコキシ基」には、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基、又は1~3個程度のハロゲン原子が置換したC<sub>1-4</sub>アルコキシ基、例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ基などが含まれる。

【0046】A環およびB環が有していてもよい「ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基」には、例えば、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、および1~5個程度のハロゲン原子を有するC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基などが含まれ、このようなアルキルチオ基やハロゲン化アルキルチオ基としては、例えば、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ基などが挙げられる。好ましい「ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基」には、C<sub>1-4</sub>アルキルチオ基、又は1~3個程度のハロゲン原子が置換したC<sub>1-4</sub>アルキルチオ基、例えば、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ基などが含まれる。

【0047】さらに、置換基としてのアリール基には、C<sub>6-10</sub>アリール基（例えば、フェニル基など）、アシルアミノ基には、例えば、C<sub>1-7</sub>アシルアミノ基（例えば、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、ペンゾイルアミノ基など）などが含まれる。アシルオキシ基には、例えば、C<sub>1-3</sub>アシルオキシ基（例えば、ホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシ基など）などが含まれる。モノー又はジ-アルキルアミノ基としては、例えば、モノー又はジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基など）などが挙げられる。また、環状アミノ基には、例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1~3個含んでいてもよい5~9員の環状アミノ基（例えば、例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ基など）などが含まれる。アルキルカルボニルアミノ基には、例えば、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ基など）、アルキルスルホニルアミノ基には、例えば、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミ

ノ基（例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ基など）、アルコキシカルボニル基には、例えば、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル基など）、アルキルカルボニル基には、例えば、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基（例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニルなど）、モノー又はジ-アルキルカルバモイル基には、例えば、モノー又はジ-C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなど）、アルキルスルホニル基には、例えば、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニルなど）などが含まれる。

【0048】以下、本明細書中で用語「ハロゲン化されていてもよい」を用いる場合、ハロゲン原子の個数は1~5個、好ましくは1~3個程度であることを意味する。

【0049】A環、B環が有していてもよい好ましい置換基としては、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、C<sub>1-3</sub>アシルオキシ基、ヒドロキシル基、アミノ基、モノー又はジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、カルボキシル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基およびオキソ基などが挙げられる。

【0050】A環、B環が有していてもよいより好ましい置換基には、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基（特に、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基）、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基（特に、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基）、ヒドロキシル基、アミノ基、モノー又はジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基（特に、モノー又はジ-C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基）、C<sub>1-3</sub>アシルオキシ基、オキソ基などが含まれる。特に、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基およびハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基などが好ましい。

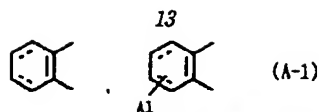
【0051】A環及び/又はB環が窒素原子を有する場合、4級アンモニウム塩を形成していてもよく、例えば、ハロゲンイオン（例えば、Cl<sup>-</sup>、Br<sup>-</sup>、I<sup>-</sup>など）、硫酸イオン、ヒドロキシイオンなどの陰イオンと塩を形成していてもよい。

#### 【0052】A環の具体的記述

A環における好ましい同素環としては、置換基を有していてもよい炭素原子からなる同素環、例えば、式(A-1)

【0053】

【化18】

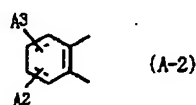


(以下、 $\equiv$  は一重または二重結合を示す)

〔式中、 $A^1$  は、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素原子など）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、トリフルオロメチル基など）、またはハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基（例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ基など）を示す〕、又は式 (A-2)

【0054】

【化19】

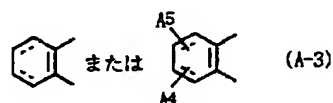


〔式中、 $A^2$  および  $A^3$  は同一又は相異なって、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素原子など）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、トリフルオロメチル基など）、またはハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基（例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ基など）を示す〕で表わされる同素環などが挙げられる。

【0055】より好ましい同素環には、例えば、式 (A-3)

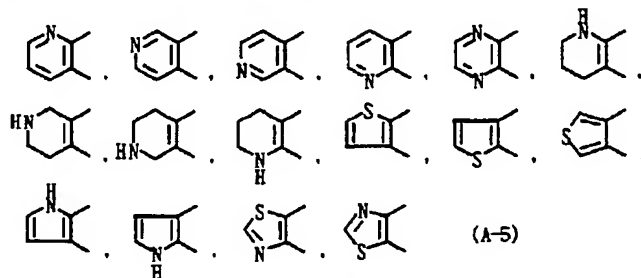
【0056】

【化20】



〔式中、 $A^4$  および  $A^5$  は、同一又は相異なって、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素など）、またはハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、メチル、トリフルオロメチル、エチル、イソプロピル基など）を示す〕で表わされるベンゼン環などが含まれる。

【0057】また、同素環としては、例えば、下記式 \*



A環における置換基を有していてもよい芳香又は非芳香族複素環の好ましいものとしては、例えば、オキシ基、

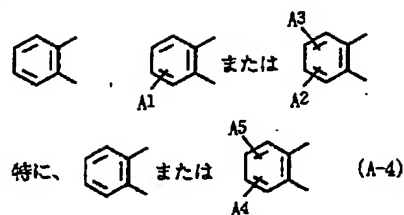
置換基を有していてもよいアルキル基 (A環およびB環に有していてもよい置換基として定義されたもの) と同意

14

\* (A-4)

【0058】

【化21】



〔式中の各記号は前記と同意義を示す。〕で表される置換基を有していてもよいベンゼン環も好ましい。

【0059】前記式で表される同素環において、特に好ましくは、下記の置換基を有する同素環が含まれる。

【0060】(1)  $A^1$  がハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素原子など）、又はハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、メチル、トリフルオロメチル、エチル、イソプロピル基など）である同素環、

(2)  $A^2$  および  $A^3$  が、同一又は相異なって、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、メチル、トリフルオロメチル、エチル、イソプロピル基など）、又はハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基（例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ基など）である同素環、(3)  $A^4$  および  $A^5$  が、同一又は相異なって、 $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、メチル、エチル、イソプロピル基など）である同素環、(4)  $A^1$  がハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素原子など）、(5)  $A^2$  および  $A^3$  が、同一又は相異なって、 $C_{1-6}$ アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ基など）である同素環。

【0061】A環における好ましい芳香族複素環又は非芳香族複素環としては、5又は6員の芳香族複素環又は非芳香族複素環、例えば、ピリジン、ピラジン、チオフェン、テトラヒドロピリジン、ピロール、チアゾール環などが挙げられる。具体的には、例えば、式 (A-5) で表される複素環が好ましい。

【0062】

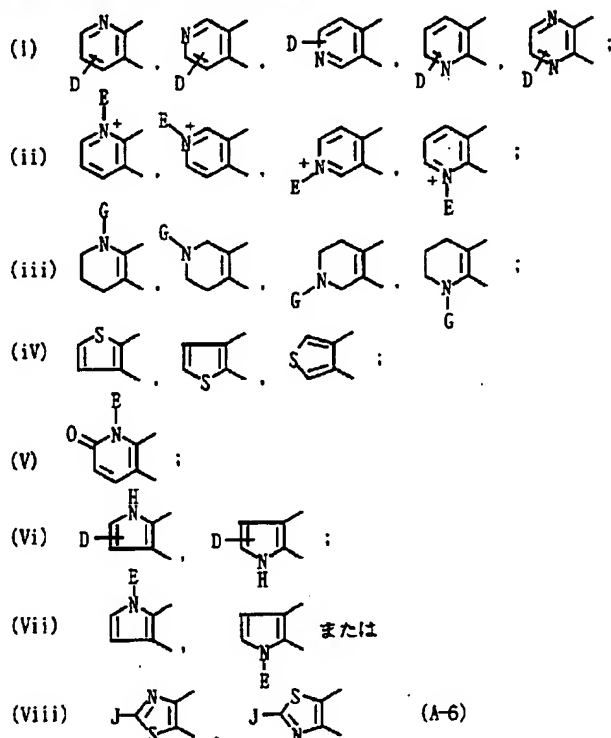
【化22】

酸)、C<sub>6-10</sub>アリール基(例えば、フェニル基など)およびハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素原子など)から選ばれた置換基を1又は2個有していてもよいピリジン、ピラジン、チオフェン、テトラヒドロピリジン、ピロール、チアゾール環などが挙げられ、具体的に\*

\*は、例えば、下記式(A-6)で表される芳香又は非芳香族複素環などが好ましい。

【0063】

【化23】



〔式中、Dは水素原子、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素原子など)、EはC<sub>1-6</sub>アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル基など)などを示し、(ii)で示される部分構造を有する化合物はハロゲンイオン(例えば、Cl<sup>-</sup>、Br<sup>-</sup>、I<sup>-</sup>など)、硫酸イオン又はヒドロキシイオンなどとともに4級アンモニウム塩を形成する。Gは水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル基など)を示し、Jは水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル基など)又はC<sub>6-10</sub>アリール基(例えば、フェニル基など)を示す。〕

A環は、(1)ベンゼン環、(2)5又は6員の窒素含有複素環、例えば、(i)炭素原子以外に窒素原子を1又は2個含む6員の芳香族含窒素複素環(例えば、ピリジン、ピラジン環など)、(ii)炭素原子以外に、窒素原子を1又は2個含む6員の非芳香族複素環(例えば、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン環など)、(iii)炭素原子以外に窒素原子を1又は2個含む5員の芳香族含窒素複素環(例えば、ピロール環など)など、(3)5又は6員の硫黄含有複素環(例えば、チオフェン環など)、(4)5又は6員の窒素

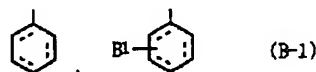
及び硫黄含有複素環(例えば、チアゾール環)などであるのが好ましい。特に好ましいA環には、芳香族含窒素複素環、なかでもピリジン環等が含まれる。

【0064】B環の具体的記述

B環における好ましい同素環としては、置換基を有していてもよい炭素原子からなる同素環、例えば、式(B-1)

【0065】

【化24】



〔式中、B<sup>1</sup>はハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基またはハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基を示す〕、式(B-2)

【0066】

【化25】



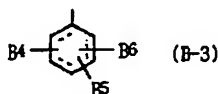
〔式中、B<sup>2</sup>およびB<sup>3</sup>は、同一又は相異なって、ハロゲ

17

ン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基  
またはハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基  
を示す)、または式(B-3)

【0067】

【化26】



〔式中、B<sup>4</sup>、B<sup>5</sup>およびB<sup>6</sup>は、同一又は相異なって、  
ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アル  
キル基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ  
基を示す〕で表わされる同素環基などが挙げられる。

【0068】さらに好ましい同素環には、式(B-4)

【0069】

【化27】

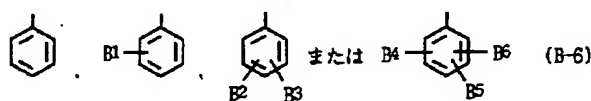


〔式中、B<sup>7</sup>、B<sup>8</sup>及びB<sup>9</sup>は、同一又は相異なって、ハ  
ロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキ  
ル基またはハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ  
基を示す〕で表される基などが含まれる。

【0070】特に好ましい同素環としては、下記式(B-  
5)

【0071】

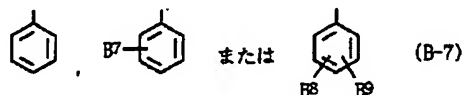
【化28】



が好ましく、さらに好ましくは、式(B-7)

【0075】

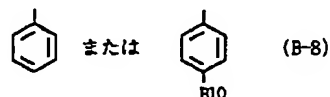
【化30】



特に、式(B-8)

【0076】

【化31】

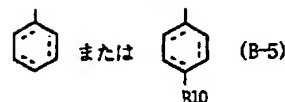


〔式中の記号は前記と同意義である〕で表されるベンゼ  
ン環などが含まれる。

【0077】前記式中の置換基の中で、特に好ましい置  
換基としては、(1) B<sup>1</sup>、B<sup>2</sup>、B<sup>3</sup>、B<sup>4</sup>、B<sup>5</sup>およ

\*

18



〔式中、B<sup>10</sup>は、ハロゲン原子、ハロゲン化されてい  
てもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基またはハロゲン化されてい  
てもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基を示す〕で表される基が挙げら  
れる。

【0072】前記式中、B<sup>1</sup>~B<sup>10</sup>におけるハロゲン原  
子には、例えば、フッ素、塩素、臭素原子など含まれ、  
ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基には、例  
えば、メチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチ  
ル、エチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1,  
1, 2, 2-テトラフルオロエチル、プロピル、2,  
2, 3, 3-テトラフルオロプロピル、イソプロピル基  
などのハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基な  
どが含まれ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコ  
キシ基には、例えば、メトキシ、トリフルオロメトキ  
シ、トリクロロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリ  
フルオロエトキシ、1, 1, 2, 2-テトラフルオロエ  
トキシ、プロポキシ、2, 2, 3, 3-テトラフルオロ  
プロポキシ、イソプロポキシ基などが含まれる。

【0073】また、B環が置換基を有していてもよいベ  
ンゼン環であるのも好ましい。このようなベンゼン環に  
は、例えば、式(B-6)

【0074】

【化29】

\*

びB<sup>6</sup>が、同一又は相異なって、ハロゲン原子(例え  
ば、フッ素、塩素原子など)またはハロゲン化されてい  
てもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基(例えば、メチル、トリフル  
オロメチル、エチル、イソプロピル基など)、(2) B<sup>1</sup>、  
B<sup>2</sup>、B<sup>3</sup>、B<sup>4</sup>、B<sup>5</sup>およびB<sup>6</sup>が、同一又は相異なっ  
て、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基  
(例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ  
基など)、(3) B<sup>7</sup>、B<sup>8</sup>およびB<sup>9</sup>が、ハロゲン原子  
(例えば、フッ素、塩素原子など)、(4) B<sup>10</sup>がフッ  
素原子、(5) B<sup>10</sup>がC<sub>1-6</sub>アルキル基(例えば、メチ  
ル基など)などが挙げられる。より好ましい置換基を有  
していてもよいベンゼン環としては、下記式(B-9)

【0078】

【化32】



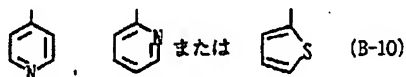
で表されるフェニル基が挙げられる。

【0079】B環において好ましい「置換基を有していてもよい芳香族複素環又は非芳香族複素環」としては、例えば、ピリジン、チオフェン、ピペリジン環などの5又は6員の芳香族複素環または非芳香族複素環が挙げられ、これらの環は、前記A環の項で例示したのと同様の好ましい置換基を有していてもよい。

【0080】B環が芳香族複素環又は非芳香族複素環である場合、特に好ましい芳香族複素環又は非芳香族複素環には、例えば、式(B-10)

【0081】

【化33】



で表される複素環などが含まれる。

【0082】A環およびB環の双方又はいずれか一方が複素環である場合、この複素環としては、無置換の複素環も好ましい。

【0083】A環およびB環の具体的な組み合わせ

A環およびB環の好ましい組み合わせ(1)は、次の通りである。

【0084】(1) A環およびB環のうちいずれか一方： $C_{1-4}$ アルキル基（例えば、メチル、エチル、イソプロピル基など）で置換されていてもよい炭素原子以外に窒素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個又は2個含む5又は6員の複素環（例えば、ピリジン、ピラジン、チオフェン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ピペラジン、ピロール、チアゾール環など）、

A環およびB環の他方：ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素原子など）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル基（例えば、メチル、トリフルオロメチル、エチル、プロピル、イソプロピル基など）およびハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基（例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ基など）から選ばれた1〜3個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環。

【0085】A環およびB環のさらに好ましい組み合わせ(2)は、次の通りである。

【0086】(2) A環およびB環のうちいずれか一方：炭素原子以外に窒素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個又は2個含む5又は6員の芳香族複素環（例えば、ピリジン、ピラジン、チオフェン環など）で、

A環およびB環の他方：ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素原子など）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル基（例えば、メチル、トリフルオロメチル、エチル、プロピル、イソプロピル基など）およびハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基（例え

ば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ基など）から選ばれた1〜3個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環。

【0087】特に、A環が置換基を有していてもよい前記芳香族複素環（例えば、5又は6員の芳香族複素環、特にピリジン環など）、B環が置換基を有していてもよいベンゼン環であるのが好ましい。

【0088】Zの具体的な記述

前記式中、Zは置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素、置換基を有していてもよい飽和同素環または置換基を有していてもよい複素環を示す。前記脂肪族炭化水素、飽和同素環又は複素環は、同一又は異なる置換基を1〜5個程度、好ましくは1〜3個程度有していてもよい。また、それらの置換基は脂肪族炭化水素、飽和同素環又は複素環のいずれの位置に置換していてもよい。

【0089】「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素」の「脂肪族炭化水素」には、例えば、炭素数1〜10の直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素などが含まれる。「脂肪族炭化水素」基として、例えば、(1)炭素数1〜6の直鎖状または分枝状のアルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなど）、(2)炭素数2〜6の直鎖状または分枝状のアルケニル基（例えば、ビニル、アリル、イソプロベニルなど）、および(3)炭素数2〜6の直鎖状または分枝状のアルキニル基（例えば、エチニル、2-プロピニルなど）などが挙げられる。

【0090】「置換基を有していてもよい飽和同素環」の「飽和同素環」には、例えば、 $C_{3-10}H_{2n-2}$ （mは3〜10の整数を示す）で表わされる炭素数3〜10の脂環式炭化水素などの非芳香族同素環が含まれる。「飽和同素環」基として、具体的には、例えば、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基など）、 $C_{3-10}$ シクロアルケニル基（例えば、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、2,4-シクロペンタジエン-1-イル基など）などが挙げられる。

【0091】「置換基を有していてもよい複素環」の「複素環」には、例えば、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子、硫黄原子などの1種または2種のヘテロ原子を、1〜4個含む3〜14員の複素環などが含まれる。「複素環」基としては、具体的には、例えば、(1)フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサ

ゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニルなどの5又は6員の芳香族単環式複素環基；(2)ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ〔b〕チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトリニル、インドリジニル、ピロロ〔1, 2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-b〕ピリダジニルなどの9~14員の芳香族縮合複素環基；または(3)オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピラジニルなどの3~10員の非芳香族複素環基などが挙げられる。

【0092】前記複素環基(1)~(3)のうち、例えば、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1~3個(例えば、1又は2個)含む5~10員の複素環基が広く利用される。このような複素環基には、例えば、(i)フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルなどの、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を1~3個(例えば、1又は2個)含む5又は6員の芳香族単環式複素環基、(ii)ベンゾフラニル、ベンゾ〔b〕チエニル、インドリル、1H-インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニルなどの、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を1~3個(例えば、1又は2個)含む9又は10員の芳香族縮合複素環基、(iii)ピロリジニル、テトラヒドロフリル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニ

ル、ピラジニルなどの、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を1~3個(例えば、1又は2個)含む5又は6員の非芳香族複素環基などが含まれる。

【0093】前記「脂肪族炭化水素」、「飽和同素環」、「複素環」(以下「脂肪族炭化水素」等という場合がある)が有していてもよい置換基としては、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル基、シクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、ハロゲン化されていてもよいアルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシル基、アリールオキシ基、ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基、アミノ基、モノ-、ジ-又はトリ-アルキルアミノ基、環状アミノ基、アルキル-カルボニルアミノ基、アリール-カルボニルアミノ基、アシルオキシ基、アミノカルボニルオキシ基、モノ-又はジ-アルキルアミノカルボニルオキシ基、アルキルスルホニルアミノ基、アルコキシ-カルボニル基、アラールキルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、カルボキシル基、アルキル-カルボニル基、シクロアルキル-カルボニル基、アリール-カルボニル基、カルバモイル基、モノ-又はジ-アルキルカルバモイル基、アルキルスルホニル基、シクロアルキルスルホニル基などが挙げられる。これらの置換基の数は1~5個程度であり、置換基が2個以上である場合には、置換基はそれぞれ同一又は異なってもよい。

【0094】前記置換基としての「ハロゲン原子」には、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子が含まれる。好ましいハロゲン原子としては、例えば、フッ素、塩素、臭素原子(特にフッ素、塩素原子)が挙げられる。

【0095】「置換基を有していてもよいアルキル基」としては、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基(例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、プロピル、イソプロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、ブチル、イソブチル、 $t$ -ブチル、パーフルオロブチル基など)、アミノ基で置換された $C_{1-4}$ アルキル基(例えば、アミノメチル、2-アミノエチル基など)、モノ-又はジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノ基で置換された $C_{1-4}$ アルキル基(例えば、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、2-メチルアミノエチル、2-ジメチルアミノエチル基など)、カルボキシル基で置換された $C_{1-4}$ アルキル基(例えば、カルボキシメチル、カルボキシエチル基など)、 $C_{1-4}$ アルコキシ-カルボニル基で置換された $C_{1-4}$ アルキル基(例えば、メトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルエチル基など)、ヒドロキシル基で置換された $C_{1-4}$ アルキル基(例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル基など)、 $C_{1-4}$ アルコキシ-カルボニル基で置換された $C_{1-4}$ アルキル基(例えば、メトキシメチ

ル、メトキシエチル、エトキシエチル基など)が挙げられる。好ましい「置換基を有していてもよいアルキル基」としては、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、特に、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル基等のC<sub>1-4</sub>アルキル基などが挙げられる。

【0096】「シクロアルキル基」には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル基などのC<sub>3-6</sub>シクロアルキル基が含まれる。

「脂肪族炭化水素」等有していてもよい「置換基を有していてもよいアリール基」のアリール基には、フェニル、ナフチル基などが含まれる。前記「アリール基」が有していてもよい置換基としては、例えば、フッ素、塩素原子などのハロゲン原子；メチル、エチル、トリフルオロメチル基などのハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基；メトキシ、エトキシ基などのC<sub>1-4</sub>アルコキシ基などが挙げられる。

【0097】「ハロゲン化されていてもよいアルコキシ基」には、例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ、パーフルオロブトキシ、ベンチルオキシ、ヘキシルオキシ基などの、フッ素、塩素原子などのハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基などが含まれる。好ましい「ハロゲン化されていてもよいアルコキシ基」としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ基などのC<sub>1-4</sub>アルコキシ基などが例示できる。

【0098】「アリーロキシ基」には、例えば、フェノキシ、ナフチルオキシ基などのC<sub>6-14</sub>アリーロキシ基などが含まれる。「ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基」には、例えば、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ基などのフッ素、塩素原子などで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基(特にC<sub>1-4</sub>アルキルチオ基)などが含まれる。「モノー又はジ-アルキルアミノ基」には、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基などのモノー又はジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基(特に、モノー又はジ-C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基)などが含まれる。「環状アミノ基」には、例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1~3個含んでいてもよい5~9員の環状アミノ基(例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ基など)などが含まれる。「アルキル-カルボニルアミノ基」には、例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ基などのC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルアミノ基、「アリール-カルボニルアミノ基」には、例えば、ベンゾイルアミノ基などのC<sub>6-14</sub>アリール-カルボニルアミノ基などが含まれる。「アシルオキシ

基」には、例えば、C<sub>1-6</sub>アシルオキシ基(例えば、ホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシ基など)などが含まれる。「モノー又はジ-アルキルアミノカルボニルオキシ基」には、例えば、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ、ジメチルアミノカルボニルオキシ、ジエチルアミノカルボニルオキシなどのモノー又はジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニルオキシ基など、「アルキルスルホニルアミノ基」には、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ基などC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基などが含まれる。「アルコキシ-カルボニル基」には、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル基などのC<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル基など、「アラキルオキシ-カルボニル基」には、例えば、ベンジルオキシカルボニル基などのC<sub>7-16</sub>アラキルオキシ-カルボニル基など、「アリーロキシ-カルボニル基」には、例えば、フェノキシカルボニルなどのC<sub>6-14</sub>アリーロキシ-カルボニル基などが含まれる。

【0099】「アルキル-カルボニル基」、「シクロアルキル-カルボニル基」及び「アリール-カルボニル基」には、それぞれ、例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニル基などのC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基；例えば、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル基などのC<sub>3-6</sub>シクロアルキル-カルボニル基；及び、例えば、ベンゾイル基などのC<sub>6-14</sub>アリール-カルボニル基などが含まれる。

「モノー又はジ-アルキルカルバモイル基」には、例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジブチルカルバモイル基などのモノー又はジ-C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基などが含まれる。「アルキルスルホニル基」及び「シクロアルキルスルホニル基」には、それぞれ、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル基などのC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基；及び、例えば、シクロペンチルスルホニル、シクロヘキシルスルホニル基などのC<sub>3-6</sub>シクロアルキルスルホニル基などが含まれる。

【0100】Zで示される「脂肪族炭化水素」、「飽和同素環」又は「複素環」が有していてもよい好ましい置換基としては、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、ニトロ基、ヒドロキシル基、アミノ基、モノー、ジ-又はトリ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、カルボキシル基、カルバモイル基、およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル基などが挙げられる。

【0101】Zで示される「脂肪族炭化水素」、「飽和同素環」又は「複素環」が有していてもよいより好まし

い置換基には、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノー又はジ-C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基などが含まれる。特に、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基およびハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基などが好ましい。

【0102】より好ましいZには、(a)置換基を有していてもよい飽和同素環（例えば、ハロゲン化されていてもよいC<sub>3-10</sub>脂環式炭化水素）、および(b)置換基を有していてもよい複素環（例えば、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基、ジ-C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基およびヒドロキシ基より選ばれた1〜3個の置換基で置換されていてもよく、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択された1種又は2種のヘテロ原子を1〜3個含む5〜10員の複素環）が含まれる。

【0103】特に好ましいZとしては、(a1)上記(a)のなかでも、上記置換基を有していてもよいC<sub>6-8</sub>シクロアルキル基、および(b1)上記(b)のなかでも、上記置換基を有していてもよく、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択された1種又は2種のヘテロ原子を1又は2個含む5又は6員の複素環などが挙げられる。

#### 【0104】「X」および「Y」について

前記式中、XおよびYは、(1)一方が-NR<sup>1</sup>-（R<sup>1</sup>は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す）または-O-、他方が-CO-または-CS-、あるいは(2)一方が-N=、他方が=CR<sup>2</sup>-（R<sup>2</sup>は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基または置換基を有していてもよいヒドロキシ基を示す）を示す。好ましい「-X-Y-」には、例えば、(1a)-NR<sup>1</sup>-CO-、-CO-NR<sup>1</sup>-（R<sup>1</sup>は前記と同意義を示す）、-O-CO-、-CO-O-、または(2a)-N=C(R<sup>2</sup>)-（R<sup>2</sup>は前記と同意義を示す）などが含まれ、さらに好ましい「-X-Y-」には、-CO-NR<sup>1</sup>-（R<sup>1</sup>は前記と同意義を示す）などが含まれる。

【0105】R<sup>2</sup>における「ハロゲン原子」には、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素原子が含まれる。なかでも、フッ素、塩素原子などが好ましい。

【0106】R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>における「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」には、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル-アルキル基およびアリール基などが含まれる。前記「アルキル基」には、例えば、炭素数1〜6の直鎖状または分枝状のアルキル基（例えばメチ

ル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル基など）などが含まれる。「アルケニル基」には、例えば、炭素数2〜6のアルケニル基（例えば、エテニル、プロベニル、イソプロベニル、ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニル基など）などが含まれる。「アルキニル基」には、例えば、炭素数2〜6のアルキニル基（例えば、エチニル、プロビニル、イソプロビニル、ブチニル、イソブチニル、sec-ブチニル基など）が含まれる。

【0107】前記「シクロアルキル基」として、例えば、炭素数3〜8のシクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル基など）などが挙げられる。「シクロアルキル-アルキル基」としては、例えば、炭素数4〜10のシクロアルキル-アルキル基（例えば、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル基など）などが例示できる。「アリール基」には、例えば、炭素数6〜14のアリール基（例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アントリル、フェナントリル基など）などが含まれる。好ましいアリール基として、フェニル基などが挙げられる。上記炭化水素基のなかでも、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>6-8</sub>シクロアルキル基およびC<sub>6-14</sub>アリール基などが好ましく、特にC<sub>1-6</sub>アルキル基などが好ましい。

【0108】R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>で表される「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、例えば、前記「Z」で示される「脂肪族炭化水素」等が有していてもよい置換基の項で述べたものなどが例示できる。前記炭化水素基は、同一又は相異なる置換基を1〜5個程度、好ましくは1〜3個程度有していてもよい。また、それらの置換基は炭化水素基の何れの位置に置換していてもよい。

【0109】前記「炭化水素基」が有していてもよい好ましい置換基には、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素原子など）、ヒドロキシ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ基など）、アミノ基、モノーまたはジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基など）、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル基など）、カルボキシ基、カルバモイル基、フェニル基などが含まれる。これらの置換基の好ましい個数は1〜3個程度である。

【0110】R<sup>2</sup>で表わされる「置換基を有していてもよいアミノ基」の「置換基」としては、(i)C<sub>1-6</sub>アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル基など）、(ii)C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル基など）、(iii)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル基など）、(iv)フッ素、塩素原子などのハロゲン原子、メチル、エチル、イソプロピ



ル、ブチル基などのC<sub>1-6</sub>アルキル基又はメトキシ、エトキシ、イソプロポキシ基などのC<sub>1-6</sub>アルコキシ基などの置換基を有していてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基（例えば、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2-エチルフェニル、4-tert-ブチルフェニル基などのC<sub>1-6</sub>アルキルフェニル基；例えば、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル基などのハロゲン化フェニル基；2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、4-イソプロポキシフェニル基などC<sub>1-6</sub>アルコキシフェニル基など）などが挙げられる。これらの置換基の数は1～3個程度である。好ましい「置換基を有していてもよいアミノ基」には、アミノ基、モノ-またはジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど）などが含まれる。

【0111】R<sup>2</sup>で表わされる「置換基を有していてもよいヒドロキシル基」には、例えば、ヒドロキシル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ基など）、C<sub>6-10</sub>アリールオキシ基（例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ基など）、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルオキシ基（例えば、ホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシ基など）およびC<sub>6-10</sub>アリールカルボニルオキシ基（例えば、ベンゾイルオキシ、ナフチルカルボニルオキシ基など）などが含まれる。好ましい「置換基を有していてもよいヒドロキシル基」としては、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ基など）などが挙げられる。

【0112】R<sup>1</sup>としては、ハロゲン原子又はヒドロキシ基などで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-ヒドロキシエチル、3-クロロプロピル、3-ブロモプロピル基など）などが好ましく、より好ましくは、C<sub>1-6</sub>アルキル基、なかでもC<sub>1-3</sub>アルキル基（例えば、メチル基、エチル基など）、とりわけメチル基などである。

【0113】R<sup>2</sup>としては、C<sub>1-6</sub>アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル基など）および水素原子が好ましく、特に水素原子が好ましい。

#### 【0114】「R」について

前記式中、Rは水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。Rで表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」には、例えば、前記R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>における「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。好ましいRには、水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル基など）などが含まれる。なかでも、

水素原子およびC<sub>1-3</sub>アルキル基（特に、メチル基）などが用いられる場合が多い。

#### 【0115】「n」について

前記式中、nは1～4の整数を示す。nは1～3の整数である場合が多い。

#### 【0116】化合物の好ましい態様

前記式（I）で表わされる化合物のうち、好ましい化合物（1）には、次のような化合物又は薬学上許容可能な塩が含まれる。

10 【0117】A環およびB環のうちいずれか一方が、炭素原子以外に、窒素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1又は2個含む5又は6員の複素環であり、他方がベンゼン環であり、A環およびB環は置換基を有していてもよい；Zが置換基を有していてもよい複素環；-X-Yが-CO-NR<sup>1</sup>-（R<sup>1</sup>は水素原子又は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す）；Rが水素原子又は置換基を有していてもよい炭化水素基；nが1～4の整数である化合物または薬学上許容可能なその塩。

20 【0118】上記「5又は6員の複素環」としては、例えば、ピリジン、ピラジン、ピロール、チオフェン、チアゾール、テトラヒドロピラジン、ピペリジンなどが挙げられ、具体的には、A環として、前記式（A-5）で表される複素環など、特にピリジン環が挙げられ、B環としては、前記式（B-7）（B-8）、特に前記式（B-9）などで表されるベンゼン環が挙げられる。

30 【0119】A環、B環が有していてもよい置換基としては、前記「A環およびB環」の項で述べた置換基が挙げられる。このような置換基として、特に好ましい置換基には、ハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基が含まれる。好ましい置換基の数は1～2程度である。

40 【0120】前記Zにおける「複素環」としては、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子、硫黄原子などの1種または2種のヘテロ原子を1～4個含む3～14員の複素環などが挙げられ、特に、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、キノリル、イソキノリルなどの、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択されたヘテロ原子を1～3個（例えば、1又は2個）含む5～10員の複素環基が好ましい。

50 【0121】前記「複素環」が有していてもよい置換基としては、前記「Zの具体的記述」の項で述べた置換基が挙げられる。より好ましい置換基には、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基（好ましくはC<sub>1-4</sub>アルキル基）およびハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基（好ましくはC<sub>1-4</sub>アルコキシ基）などが含まれる。好ましい置換基の数は1～3程

度である。

【0122】 $R^1$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」には、前記「 $R^1$ 」の説明箇所述べた炭化水素基が含まれる。より好ましい前記炭化水素基には、ハロゲン原子又はヒドロキシ基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（特に、ハロゲン原子又はヒドロキシ基で置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキル基）などが含まれ、とりわけメチル基などの $C_{1-3}$ アルキル基が好ましい。

【0123】 $R$ で表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」には、例えば、前記「 $R$ について」の項で述べた置換基が含まれ、特に、 $C_{1-6}$ アルキル基などが好ましい。好ましい $R$ には、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基などが含まれ、特に、水素原子および $C_{1-3}$ アルキル基（特に、メチル基）などが好ましい。

【0124】前記好ましい化合物（1）のなかでも、 $A$ 環が、炭素原子以外に、窒素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1又は2個含む5又は6員の複素環（例えばピリジン環）であり、 $B$ 環がベンゼン環である化合物がより好ましい。

【0125】前記一般式（I）で表される化合物のうち、好ましい化合物（1a）には、次のような化合物又は薬学上許容可能な塩も含まれる。

【0126】 $A$ 環が、炭素原子以外に、1個の窒素原子又は1個の硫黄原子を含む5又は6員の複素環、例えば、下記式（A-7）で表される複素環；

【0127】

【化34】



$B$ 環が、ハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル基から選ばれた1～3個の置換基を有していてもよいベンゼン環； $Z$ が、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択されたヘテロ原子を1又は2個含む5又は6員の複素環基； $-X-Y$ が $-CO-NR^1-$ （ $R^1$ は $C_{1-3}$ アルキル基を示す）； $R$ が水素原子又は $C_{1-3}$ アルキル基； $n$ が1～4の整数である化合物または薬学上許容可能なその塩。

【0128】「ハロゲン原子」、「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル基」および「 $C_{1-3}$ アルキル基」としては、上記化合物（1）の項で述べたのと同様の原子又は基が例示できる。

【0129】前記一般式（I）で表される化合物のうち、好ましい化合物（2）には、次のような化合物又は薬学上許容可能な塩も含まれる。

【0130】 $A$ 環および $B$ 環のうちいずれか一方が、炭素原子以外に、窒素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1又は2個含む5又は6員の複素環であり、他方がベンゼン環であり、 $A$ 環および $B$ 環は置換基を有

していてもよい； $Z$ が置換基を有していてもよい飽和同素環； $-X-Y$ が $-CO-NR^1-$ （ $R^1$ は水素原子又は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す）； $R$ が水素原子又は置換基を有していてもよい炭化水素基； $n$ が1～4の整数である化合物または薬学上許容可能なその塩。

【0131】上記 $Z$ における「飽和同素環」としては、炭素数3～10の脂環式炭化水素などの非芳香族同素環が挙げられる。このような「飽和同素環」基として、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基などの $C_{3-10}$ シクロアルキル基；2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、2, 4-シクロペンタジエン-1-イル基などの $C_{5-10}$ シクロアルケニル基）などが挙げられる。好ましい「飽和同素環」基には $C_{3-10}$ シクロアルキル基などが含まれ、さらに好ましい「飽和同素環」基には、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル基などの $C_{5-8}$ シクロアルキル基、特にシクロヘキシル基などが含まれる。

【0132】「飽和同素環」が有していてもよい置換基としては、前記「 $Z$ の具体的記述」の項で述べた置換基が挙げられる。より好ましい置換基には、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（好ましくは $C_{1-4}$ アルキル基）およびハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基（好ましくは $C_{1-4}$ アルコキシ基）などが含まれる。好ましい置換基の数は1～3程度である。

【0133】上記「5又は6員の複素環」、「 $A$ 環、 $B$ 環が有していてもよい置換基」、「 $R^1$ で示される置換基を有していてもよい炭化水素基」および「 $R$ で表される置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、前記好ましい化合物（1）と同様の環、原子、基などが例示できる。

【0134】前記好ましい化合物（2）のなかでも、 $A$ 環が、炭素原子以外に、窒素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1又は2個含む5又は6員の複素環（例えばピリジン環）であり、 $B$ 環がベンゼン環である化合物がより好ましい。

【0135】前記一般式（I）で表される化合物のうち、好ましい化合物（2a）には、次のような化合物又は薬学上許容可能な塩も含まれる。

【0136】 $A$ 環が、炭素原子以外に、1個の窒素原子又は1個の硫黄原子を含む5又は6員の複素環、例えば、前記式（A-7）で表される複素環； $B$ 環が、ハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル基から選ばれた1～3個の置換基を有していてもよいベンゼン環； $Z$ が、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（好ましくは $C_{1-4}$ アルキル

基) およびハロゲン化されていてもよい  $C_{1-8}$  アルコキシ基から選択された 1~3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{6-8}$  シクロアルキル基;  $-X-Y-$  が  $-CO-NR^1-$  ( $R^1$  は  $C_{1-8}$  アルキル基を示す);  $R$  が水素原子又は  $C_{1-8}$  アルキル基;  $n$  が 1~4 の整数である化合物または薬学上許容可能なその塩。

【0137】本発明の化合物 (I) には、側鎖のアミド基「 $-CONR-(CH_2)_n-$ 」の立体配置に関する異性体および/または B 環の回転異性体が理論上存在し、それらを単離できる場合もあるが、本発明はそれらの異性体も包含する。

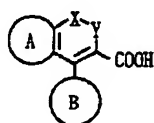
【0138】前記式 (I) で表される化合物が塩を形成し、それが医薬品として用いられる場合、塩としては薬学上許容可能な塩が好ましい。

【0139】薬学上許容可能な塩としては、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、ニリン酸、臭化水素酸および硝酸などの無機酸との塩、または酢酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、コハク酸、クエン酸、乳酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、パルミチン酸、サリチル酸およびステアリン酸などの有機酸との塩が例示できる。

【0140】化合物又はその塩の製造方法

本発明の化合物 (I) 又はその塩は、例えば、下記一般式 (II)

【化 35】

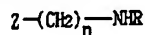


(II)

〔式中の記号は前記と同意義である〕で表される化合物(カルボン酸)またはその塩あるいはその反応性誘導体と、下記一般式 (III)

【0142】

【化 36】



(III)

〔式中の記号は前記と同意義である〕で表される化合物(アミン)またはその塩とを反応させ、アミド結合を生成することにより製造できる。

【0143】化合物 (II) の塩としては、例えば、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属との塩、又はマグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩などが例示できる。また、化合物 (III) の塩としては、塩酸、硫酸などの無機酸との塩またはメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸などの有機酸との塩などが挙げられる。

【0144】前記アミド結合の生成は、例えば、(i) 化合物 (II) またはその塩と化合物 (III) またはその

塩とを適宜の縮合剤を用いて反応させるか、または、

(ii) 化合物 (II) またはその塩を反応性誘導体に導いた後、化合物 (III) またはその塩と反応させることにより行うことができる。前記 (i) の方法について、以下に説明する。

【0145】前記縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルホスホリルアジドなどを用いることができる。反応は、通常、反応に不活性な溶媒中で行われる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル類; 酢酸エチルなどのエステル類; ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素; ベンゼン、トルエンなどの炭化水素; N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド; ジメチルスルホキシドなどのスルホキシドなどが好ましく用いられる。

【0146】化合物 (III) またはその塩及び縮合剤の使用量は、化合物 (II) またはその塩 1 モルに対し、それぞれ 1~5 当量、好ましくは 1~3 当量である。

【0147】反応は、反応速度を促進させるため塩基の存在下で行ってもよい。塩基としては、例えば、トリエチルアミンなどのアルキルアミン類、N-メチルモルホリンなどの環状アミン類、ピリジンなどの塩基性含窒素複素環化合物などが好ましい。塩基の使用量は、化合物 (II) またはその塩 1 モルに対して、1~5 モル、好ましくは 1~3 モル程度である。

【0148】反応温度は、例えば  $-10^{\circ}\text{C}$ ~ $100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは  $0^{\circ}\text{C}$ ~ $60^{\circ}\text{C}$  程度である。反応時間は、通常 1~96 時間、好ましくは 1~72 時間程度である。

【0149】前記 (ii) の方法について以下に説明する。化合物 (II) の反応性誘導体としては、例えば、対応する酸ハライド (例えばクロリド、ブロミドなど)、酸無水物、混合酸無水物 (例えばメチル炭酸との無水物、エチル炭酸との無水物、イソブチル炭酸との無水物など)、活性エステル (例えばヒドロキシコハク酸イミドとのエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールとのエステル、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミドとのエステル、p-ニトロフェノールとのエステル、8-オキシキノリンとのエステルなど) などが用いられる。

【0150】化合物 (II) の反応性誘導体と化合物 (III) またはその塩との反応は、通常、反応に不活性な溶媒中で行われる。溶媒としては、前記 (i) の方法における溶媒などを使用できる。溶媒としてピリジンなどの塩基性溶媒を用いてもよい。化合物 (III) またはその塩の使用量は、化合物 (II) の反応性誘導体 1 モルに対して、通常 1~5 モル、好ましくは 1~3 モルである。

【0151】反応速度を速くするため、上記反応を塩基の存在下で行うこともできる。塩基としては、前記

(1)の方法で述べた塩基のほか;N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリンなどの芳香族アミン類;炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属の炭酸塩;炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属の炭酸水素塩なども好適に使用できる。塩基の使用量は、化合物(II)の反応性誘導体1モルに対して、例えば1~5モル、好ましくは1~3モル程度である。

【0152】反応温度は、通常、例えば-10℃~120℃、好ましくは0℃~100℃程度である。反応時間は、通常1~48時間、好ましくは1~24時間程度である。なお、この反応において水と混和しない溶媒を用いる場合、反応系に水を加え2相系で反応させてもよい。

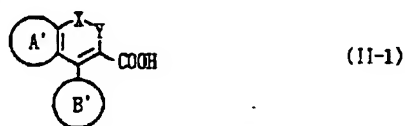
【0153】前記化合物(I)またはその塩を製造するために用いられる原料化合物(II)またはその塩は、例えば以下に示す方法により製造できる。

【0154】例えば、化合物(II)のうちA環がチオフェン環である化合物は、ヨーロッパ公開番号第472116号(1992年2月26日公開)に記載されている方法、またはそれに準じた方法により製造することもできる。

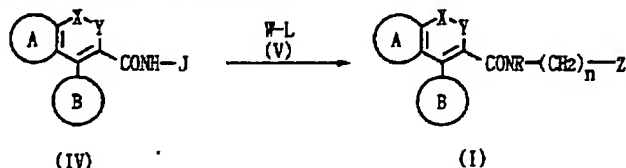
【0155】また、一般に、式(II)においてA環およびB環が共にベンゼン環である化合物に相当する下記一般式(II-1)

【0156】

【化37】



【式中、A'環およびB'環は置換基を有していてもよいベンゼン環(A環およびB環で表される「置換基を有\*



【式中、Lは脱離基を示し、JおよびWは、Rまたは次式(VI)

【0162】

【化39】



を示し、式中の他の記号は前記と同意義を示す。但し、JおよびWのうち、一方はRであり、他方は式(VI)で表される基を示す。]

化合物(V)の脱離基Lとしては、例えば、ハロゲン原子(例えば、塩素、臭素、ヨウ素原子など)または置換

\*していてもよいベンゼン環」と同意義を示す)を、他の記号は前記と同意義を示す。]で表わされる化合物の合成法を、A環あるいはB環として複素環を含む化合物(II)の合成に適用できる。

【0157】前記(II-1)の合成法としては、例えばヨーロッパ公開番号第421456号(1991年4月11日公開)、ヨーロッパ公開番号第354994号(1990年2月21日公開)、ヨーロッパ公開番号第481383号(1992年4月22日公開)、PCT国際公開番号WO9112249号(1991年8月22日公開)に記載された方法を挙げることができる。

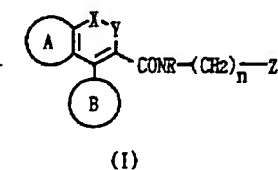
【0158】また、化合物(II)において、A環および/またはB環が非芳香環である化合物は、それに対応する芳香環を前記還元反応に付すことにより製造することができる。

【0159】化合物(II)は塩を形成していてもよい。このような塩としては、例えば、分子内に塩基性基を有する場合には、無機酸(例えば、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸など)との塩、または有機酸(例えば、酢酸、ギ酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、蔞酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸など)との塩などが挙げられる。また、化合物(II)がカルボキシル基などの酸性基を有している場合、無機塩基(例えば、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属、アンモニアなど)または有機塩基(例えばトリメチルアミン、トリエチルアミンなどのトリ-C<sub>1-3</sub>アルキルアミンなど)と塩を形成していてもよい。

【0160】化合物(I)またはその塩は、また、次の反応式に従って製造することもできる。

【0161】

【化38】



スルホンルオキシ基(例えば、メタンスルホンルオキシ、エタンスルホンルオキシ、ベンゼンスルホンルオキシ、p-トルエンスルホンルオキシ基など)などが例示できる。化合物(V)としては、分子内に塩基性基または酸性基を有するときは、その塩を用いてもよい。

【0163】化合物(IV)は遊離の化合物として用いてもよいが、その塩(例えばリチウム、ナトリウム、カリウムなどのようなアルカリ金属塩など)の形態で反応に供してもよい。化合物(V)の使用量は、化合物(IV)またはその塩1モルに対して、例えば1~10モル、好

ましくは1~5モル程度である。反応は、通常、反応に不活性な溶媒中で行われる。溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリルなどのニトリル類、ジメトキシエタン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホアミドなどの非プロトン性極性溶媒が好ましく用いられる。

【0164】塩基の添加は反応を有利に進める。このような塩基としては、例えば、無機塩基（炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物、ナトリウムアミド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどのアルコキシドなど）、有機塩基（トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンなどのアミン類、ピリジンなどの塩基性含窒素複素環化合物など）が好適である。

【0165】なお、前記環化反応では、塩基を使用する代わりに、化合物(IV)を塩基との塩（例えば、前記アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩など）に変換して、化合物(V)と反応させてもよい。塩基の量は、用いられる化合物(IV)、(V)および溶媒の種類、その他の反応条件により異なり、通常、化合物(IV)1モルに対して1~10モル、好ましくは1~5モル程度である。

【0166】反応温度は、例えば-50℃~200℃、好ましくは-20℃~150℃程度の範囲であり、反応時間は、化合物(IV)またはその塩の種類、化合物(V)またはその塩の種類、反応温度などによって異なり、例えば、1~72時間、好ましくは1~24時間程度である。

【0167】本発明の化合物(I)のうち、A環がテトラヒドロピリジン環である化合物はA環がピリジン環である化合物を還元反応に付すことにより製造できる。この還元反応は、種々の方法により行うことができ、例えば、接触還元用金属触媒の存在下に還元する方法が好ましい。接触還元法で使用する触媒としては、例えば、白金黒、酸化白金、白金炭素などの白金触媒、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム硫酸バリウム、パラジウム炭素などのパラジウム触媒、還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケル、漆原ニッケルなどのニッケル触媒などが挙げられる。触媒の使用量は触媒の種類により異なり、通常、化合物(I)に対して0.1~10% (w/w) 程度である。

【0168】還元反応は、通常、溶媒中で行われる。溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、酢酸エチルなどのエステル類などが挙げられる。反応温度は、例

えば、0℃~200℃、好ましくは20℃~110℃程度であり、反応時間は、通常、0.5~48時間、好ましくは1~16時間程度である。反応は、通常、常圧下で行う場合が多いが、必要により、加圧下（例えば、3~10気圧程度）で行なわれる。

【0169】このような還元反応は、他の芳香族複素環を非芳香族複素環に変換する方法にも適用できる。

【0170】さらに、A環がテトラヒドロピリジン環である化合物は、A環がピリジン環である化合物を、式  $Q-L'$ （式中、Qは置換基を有していてもよいアルキル基をL'は脱離基を示す。）で表わされるアルキル化剤と反応させて四級塩とし、次いで生成した四級塩を還元反応に付すことによって製造できる。脱離基L'としては、前記脱離基Lと同様の脱離基が例示できる。

【0171】四級塩への変換に用いられるアルキル化剤  $Q-L'$  としては、アルカンのハライド（例えば、クロリド、ブロミド、ヨードライドなど）、硫酸エステル、またはスルホン酸エステル（例えば、メタンスルホネート、p-トルエンスルホネート、ベンゼンスルホネートなど）などが用いられ、特にアルキルハライド類が好ましく使用される。アルキル化剤の使用量は、例えば、基質1モルに対して1~100当量、好ましくは1~30当量程度である。

【0172】アルキル化剤との反応は、通常、溶媒中で行なわれる。溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、酢酸エチルなどのエステル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類などが使用でき、アルキル化剤自体を溶媒として用いてもよい。反応温度は、例えば、10℃~200℃、好ましくは20℃~110℃程度であり、反応時間は、通常、0.5~24時間、好ましくは1~16時間程度である。

【0173】生成した四級塩のテトラヒドロピリジン環への還元反応は、不活性溶媒中、金属水素化物などの還元剤の存在下で行うことができる。還元剤としての金属水素化物には、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素亜鉛、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウムなどが含まれる。好ましい金属水素化物には、水素化ホウ素ナトリウムなどが含まれる。還元剤の使用量は、例えば、四級塩に対して1~10当量、好ましくは1~2当量程度である。反応溶媒としては、例えば、メタノール、エタノールなどのような低級アルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類などが例示でき、これらの溶媒は、単独または混合して使用できる。反応温度は、通常、約-100℃~40℃、好ましくは約-80℃~25℃程度であり、反応時間

は、通常、5分間～10時間、好ましくは10分間～5時間程度である。

【0174】前記四級塩の還元反応において、化合物の種類によっては本発明の化合物の一つであるジヒドロピリジン環を有する化合物が生成する場合もある。このジヒドロピリジン環は、例えば、前記接触還元法などにより、さらに還元されたテトラヒドロピリジン環へ変換できる。また、前記A環がテトラヒドロピリジン環であり、その窒素原子が酸素原子を有する場合、前記式 Q-L' (式中の記号は前記と同意義を示す。) で表わされるアルキル化剤を用いて、窒素原子にQ基を導入した化合物を得ることができる。このアルキル化反応は、前記化合物(IV)と(V)との反応により化合物(I)を製造する方法と同様にして行うことができる。

【0175】また、前記A環がピリジン環の四級塩である化合物を、酸化反応に付すことにより、A環がピリドン環である化合物を製造することができる。この酸化反応は、例えば、公知の方法(イー・エー・プリル(E. A. Prill)ら、オーガニックシンセシス(Organic Syntheses)、合本第2巻、419頁(1957年発行))またはそれに準じた方法により行うことができる。

【0176】B環が芳香族複素環である化合物は、前記と同様の還元反応に付すことにより、B環が非芳香族複素環である化合物に変換することができる。

【0177】本発明の化合物(I)において、XおよびYのうち何れか一方が-C-S-である化合物は、-C-S-に対応する部位が-C-O-である化合物を、適当な硫化物と反応させることにより製造できる。硫化物としては、例えば、五硫化リン、ローソン(Lowesson)試薬などが挙げられる。この反応は、通常、無水条件下、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類などの溶媒中で行われる。硫化物の使用量は、化合物に対して当モル以上、好ましくは2～5モル程度である。反応温度は、例えば20℃～120℃程度であり、反応時間は、原料化合物、硫化物の種類、反応温度などによって異なり、例えば、1～8時間程度である。

【0178】このような方法で生成する化合物(I)またはその塩が、A環、B環およびZで示される基のベンゼン環に低級(C<sub>1-6</sub>)アルコキシ基を含む場合、必要に応じて、慣用の方法、例えば、三臭化ホウ素などと反応させることにより、低級アルコキシ基を水酸基に変換することもできる。この反応は、通常、溶媒(例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類など)中で、例えば-20℃～80℃、好ましくは0℃～30℃程度で行なうことができる。三臭化ホウ素の使用量は、低級アルコキシ基1個に対して、約1～10

モル当量、好ましくは約1～5モル当量程度である。反応時間は、通常、15分間～24時間、好ましくは30分間～12時間程度である。

【0179】また、前記の方法で製造される化合物(I)またはその塩が、A環、B環およびZで示される基のベンゼン環にヒドロキシル基を含む場合、必要によりアルキル化またはアシル化反応に供することにより、ヒドロキシル基をアルコキシまたはアシルオキシ基に変換できる。

【0180】アルキル化反応は、溶媒中、塩基の存在下、アルキル化剤を反応させることにより行なうことができる。溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、ジメトキシエタン、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、アセトンなどのケトン類、N、N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類などがあげられる。塩基には、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、ピコリン、N、N-ジメチルアニリンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基が含まれる。また、アルキル化剤には、例えば、置換基を有していてもよいアルカンのハライド(例えば、クロリド、ブロミド、ヨードライドなど)、硫酸エステルまたはスルホン酸エステル(例えば、メタンスルホネート、p-トルエンスルホネート、ベンゼンスルホネートなどが含まれる。アルキル化剤の使用量は原料フェノール性誘導体1モルに対して約1～5モル当量、好ましくは1～3モル当量程度である。反応温度は、通常、-10℃～100℃、好ましくは約0℃～80℃程度である。反応時間は通常15分間～24時間、好ましくは30分間～12時間程度である。

【0181】アシル化反応は、所望のカルボン酸またはその反応性誘導体を反応させることにより行われる。この反応はアシル化剤の種類、原料フェノール性誘導体の種類によっても異なるが、通常、溶媒中で行われ、反応促進のため適宜の塩基を添加してもよい。溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、エチルエーテル、酢酸エチル、クロロホルム、ジクロロメタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、N、N-ジメチルホルムアミド、ピリジンなどの炭化水素類、エーテル類、エステル類、ハロゲン化炭化水素類、アミド類、芳香族アミン類などが例示できる。また、塩基としては、例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸水素塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸塩、酢酸ナトリウムなどの酢酸塩、トリエチルアミンなどの3級アミン類、ピリジンなどの芳香族アミン類などが挙げられる。アシル化剤としてのカルボン酸の反応性誘導体としては、例えば、酸無水物、混合酸無水物、酸ハライド(例えば、クロリド、ブロミド)などが使用できる。これらアシル化剤の使用量は、原料フェノール性誘導体1



モルに対して1~5モル当量、好ましくは1~3モル当量である。反応温度は、通常、0℃~150℃、好ましくは約10℃~100℃程度であり、反応時間は、通常、15分間~12時間、好ましくは30分間~6時間程度である。

【0182】これらの方法において化合物(I)が遊離化合物として得られる場合、常法に従って、例えば、無機酸(例えば、塩酸、硫酸、臭化水素酸など)、有機酸(例えば、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸など)、無機塩基(例えば、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属、アルミニウムまたはアンモニウムなど)または有機塩基(例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミンまたはN, N'-ジベンジルエチレンジアミンなど)などとの塩を生成させることもでき、化合物(I)が塩の形態で得られる場合は、常法に従って、遊離の化合物または他の塩に変換することもできる。

【0183】これらの方法により生成した目的化合物(I)またはその塩は、慣用の分離精製手段(例えば、濃縮、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶など)を用いることにより分離精製することができる。

【0184】また、目的化合物および原料合成の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシル基を有する場合、これらの基は、ペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基で保護されていてもよい。この場合、反応後に、必要に応じて、保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

【0185】アミノ基の保護基としては、例えば、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基(例えば、ホルミル、メチルカルボニル、エチルカルボニル基など)、フェニルカルボニル基、C<sub>1-6</sub>アルキル-オキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル基など)、フェニルオキシカルボニル基(例えば、ベンズオキシカルボニル基など)、C<sub>7-10</sub>アラルキル-カルボニル基(例えば、ベンジルオキシカルボニル基など)、トリチル基、フタロイル基などが挙げられ、これらの保護基は置換基を有していてもよい。これらの置換基としては、例えば、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子)、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニル基など)、ニトロ基などが挙げられ、置換基の数は1~3個程度である。

【0186】カルボキシル基の保護基としては、例えば、C<sub>1-6</sub>アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、tert-ブチル基

など)、フェニル基、トリチル基、シリル基などが挙げられ、これらの保護基は置換基を有していてもよい。これらの置換基としては、例えば、ハロゲン原子(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子)、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基(例えば、ホルミル、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニル基など)、ニトロ基などが挙げられ、置換基の数は1~3個程度である。

【0187】ヒドロキシル基の保護基としては、例えば、C<sub>1-6</sub>アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、tert-ブチル基など)、フェニル基、C<sub>7-10</sub>アラルキル基(例えば、ベンジル基など)、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基(例えば、ホルミル、メチルカルボニル、エチルカルボニル基など)、フェニルオキシカルボニル基(例えば、ベンズオキシカルボニル基など)、C<sub>7-10</sub>アラルキル-カルボニル基(例えば、ベンジルオキシカルボニル基など)、ピラニル基、フラニル基、シリル基などが挙げられ、これらの保護基は置換基を有していてもよい。これらの置換基としては、例えば、ハロゲン原子(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子)、C<sub>1-6</sub>アルキル基、フェニル基、C<sub>7-10</sub>アラルキル基、ニトロ基などが挙げられ、置換基の数は1~4個程度である。

【0188】保護基の除去には、公知またはそれに準じる方法、例えば、酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウムなどで処理する方法が利用できる。

【0189】このような方法により生成した化合物(I)は、例えば、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの通常の分離手段により単離、精製することができる。また、このようにして得られる化合物(I)が遊離体である場合には、公知の方法あるいはそれに準じる方法(例えば、中和など)により、塩に変換することができる。逆に得られる化合物(I)が塩の形態で得られた場合には、公知の方法あるいはそれに準じる方法により、遊離体または他の塩に変換することができる。

【0190】本発明の化合物(I)又はその塩はカプサイシンにより誘発される気管の血管透過性の亢進抑制作用を有する。カプサイシンはトウガラシのもつ刺激性の主成分であり、一次知覚神経のうちSP、ニューロキニンA(NKA)、カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)などを含有するC-ファイバー(C-fiber)を選択的に刺激し、それらの内因性神経ペプチドを遊離させる物質として知られている。化合物(I)のこの血管透過性亢進抑制作用は、タキキニン受容体拮抗作用に基づくと考えられる。

【0191】サブスタンスP(以下、単にSPという場合がある)は中枢および末梢の神経系に広く分布しており、一次知覚ニューロンの伝達物質としての機能の他、血管拡張作用、血管透過性亢進作用、平滑筋収縮作用、

神経細胞興奮作用、唾液分泌作用、利尿亢進作用、免疫作用などの生理活性を有する。特に、痛みインパルスにより脊髄後角の終末から遊離されたSPが2次ニューロンに痛み情報を伝えること、末梢終末より遊離されたSPがその受容野に炎症反応を惹起することが知られている。また、SPはアルツハイマー型痴呆にも関与していると考えられている〔総説：フィジオリジカル レビューズ(Physiological Reviews), 73巻、229-308頁(1993年発行)、ジャーナル オブ オートノミックファーマコロジー (Journal of Autonomic Pharmacology)、13巻、23-93頁(1993年発行)〕。

【0192】従って、優れたSP受容体拮抗作用を有する本発明の化合物(I)またはその塩は、哺乳動物(例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒトなど)に対する安全な、炎症もしくはアレルギー性疾患(例えば、アトピー、皮膚炎、ヘルペス、乾癬、喘息、気管支炎、喀痰、鼻炎、リウマチ関節炎、変形性関節炎、骨粗鬆症、多発性硬化症、結膜炎、膀胱炎など)、疼痛、偏頭痛、神経痛、掻痒、咳、さらに中枢神経系の疾患〔例えば、精神分裂症、パーキンソン病、心身症、痴呆(例えば、アルツハイマー病など)〕、消化器疾患(例えば、過敏性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病など)、嘔吐、排尿異常(例えば、頻尿、尿失禁など)、循環器疾患(例えば、狭心症、高血圧、心不全、血栓症など)および免疫異常などの予防、治療薬として有用である。特に、本発明の化合物(I)又はその塩は、タキキニン受容体拮抗剤、サブスタンスP受容体拮抗剤、排尿、尿失禁などの排尿異常改善剤、排尿、尿失禁など排尿異常の治療薬及び喘息、リウマチ関節炎、変形性関節炎、疼痛、咳、過敏性腸疾患または嘔吐改善剤として有用である。

【0193】本発明の化合物(I)またはその塩を前記の医薬品として用いる場合、適宜の薬理学的に許容される担体、賦形剤(例えば、デンプン、乳糖、白糖、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムなど)、結合剤(例えば、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、アルギン酸、ゼラチン、ポリビニルピロリドンなど)、滑沢剤(例えばステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムタルクなど)、崩壊剤(例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム、タルクなど)、希釈剤(例えば、生理食塩水など)などと混合し、常法により、散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤または注射剤などの形態で経口的または非経口的に投与することができる。このような化合物(I)を含有する医薬組成物の投与量は化合物(I)または薬学上許容可能なその塩の種類、投与ルート、症状、患者の年齢などによっても異なるが、例えば、排尿異常の成人患者に経口的に投与する場合、1日当たり体重1kg

あたり化合物(I)またはその塩として約0.005~50mg、好ましくは約0.05~10mg、さらに好ましくは約0.2~4mgを1日1~3回に分割投与できる。

【0194】

【発明の効果】本発明の化合物(I)またはその塩は、タキキニン受容体拮抗作用、特にサブスタンスP受容体拮抗作用が高く、毒性が小さく医薬として安全である。

【0195】

10 【実施例】以下に、実施例および参考例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明は実施例により限定されるものではなく、また、本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

【0196】参考例、実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出は、特に言及しない限り、TLC(Thin Layer Chromatography、薄層クロマトグラフィー)による観察下に行われた。TLC観察においては、TLCプレートとしてメルク(Merck)社製の60F<sub>254</sub>を用い、展開溶媒として、カラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いられた溶媒を用いた。また、検出にはUV検出器を採用した。カラムクロマトグラフィー用のシリカゲルとしては、メルク社製のシリカゲル60(70-230メッシュ)を用いた。室温とあるのは通常約10℃から35℃を意味する。さらに、抽出液の乾燥には硫酸ナトリウムまたは硫酸マグネシウムを用いた。

【0197】実施例、参考例における略号の意味は以下の通りである。

【0198】NMR：核磁気共鳴スペクトル

EI-MS：電子衝撃質量分析スペクトル

30 SI-MS：二次電子イオン質量分析スペクトル

DMF：ジメチルホルムアミド、THF：テトラヒドロフラン、DMSO：ジメチルスルホキシド、Hz：ヘルツ、J：カップリング定数、m：マルチプレット、q：クワルテット、t：トリプレット、d：ダブレット、s：シングレット、b：ブロード、like：近似

【0199】実施例1

7, 8-ジヒドロ-7-メチル-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-N-(2-チオフェンメチル)-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボキサミド  
40 7, 8-ジヒドロ-7-メチル-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボン酸(参考例2、3)(0.33g)のTHF(10ml)懸濁液に塩化チオニル(0.7ml)およびDMF(1滴)を加え、1時間加熱還流した。溶媒を留去し、残留物をヘキサンで洗浄後、1, 2-ジクロロエタン(8ml)を加えた。この混合物を室温でかきまぜながら、2-チオフェンメチルアミン(0.20ml)とトリエチルアミン(0.40ml)の1, 2-ジクロロエタン(2ml)溶液を加え、室温で2時間かきまぜた。溶媒を留去し、残留物に酢酸エチルを加え、



水、希塩酸および水で順次洗浄後、乾燥した。溶媒を留去することにより、標題化合物が無色結晶(0.19g)として得られた。

融点 263-265℃(アセトン-メタノールから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.42(3H, s), 3.49(3H, s), 4.49(2H, d, J=5.8Hz), 6.69(1H, d, J=3.2Hz), 6.90(2H, m), 7.18-7.38(6H, m), 7.55(1H, dd, J=7.8Hz), 8.71(1H, dd, J=1.5, 4.1Hz)

#### 【0200】実施例2

7, 8-ジヒドロ-N, 7-ジメチル-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-N-(2-チオフエンメチル)-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボキサミド

実施例1で得た化合物(120mg)、DMF(3ml)および水素化ナトリウム(60%油状)(25mg)の混合物を室温で15分間攪拌後、ヨウ化メチル(0.07ml)を加え、室温で16時間かきまぜた。この混合物に酢酸エチルを加え、水洗、乾燥後、溶媒を留去することにより、標題化合物が無色結晶(89mg)として得られた。

融点 213-215℃(アセトン-エチルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.42(3H, s), 2.74(3H, s), 3.64(3H, s), 4.58(2H, s), 6.63(1H, d, J=3.4Hz), 6.88(1H, m), 7.07(1H, dd, J=1.0, 7.4Hz), 7.17-7.37(4H, m), 7.47(1H, dd, J=4.4, 8.5Hz), 7.66(1H, dd, J=2.0, 8.5Hz), 8.91(1H, dd, J=2.0, 4.6Hz)

【0201】実施例3~6の化合物は、7, 8-ジヒドロ-7-メチル-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボン酸(参考例2、3)と、それぞれ対応するアミン類[2-ピリジルメチルアミン(実施例3)、N-メチル-2-ピリジルメチルアミン(実施例4)、3-モルホリノプロピルアミン(実施例5)又はシクロヘキシルメチルアミン(実施例6)]とを用いて実施例1と同様に反応、処理して得た。

#### 【0202】実施例3

7, 8-ジヒドロ-7-メチル-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-N-(2-ピリジルメチル)-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボキサミド

融点 273-275℃(アセトン-メタノールから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.31(3H, s), 3.65(3H, s), 4.43(2H, d, J=5.2Hz), 6.85(1H, d, J=7.3Hz), 7.12-7.66(9H, m), 8.43(1H, m), 8.87(1H, dd, J=1.7, 4.3Hz)

#### 【0203】実施例4

7, 8-ジヒドロ-N, 7-ジメチル-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-N-(2-ピリジルメチル)-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボキサミド

#### 10 【0204】実施例5

7, 8-ジヒドロ-7-メチル-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-N-(3-モルホリノプロピル)-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボキサミド

融点 228-230℃(アセトン-メタノールから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.37(2H, quintet), 2.15(2H, t, J=6.6Hz), 2.33(4H, m), 2.43(3H, s), 3.22(2H, q), 3.57(3H, s), 3.62(4H, t, J=4.6Hz), 7.09(1H, b), 7.29(4H, s), 7.42(1H, dd, J=4.3, 8.3Hz), 7.63(1H, dd, J=1.5, 8.3Hz), 8.85(1H, dd, J=1.5, 4.3Hz)

#### 20 【0205】実施例6

N-シクロヘキシルメチル-7, 8-ジヒドロ-7-メチル-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボキサミド

融点 257-258℃(アセトン-メタノールから再結晶)  
NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 0.6-0.8(2H, m), 1.1(4H, m), 1.23-1.33(2H, m), 1.60(3H, m), 2.44(3H, s), 3.03(2H, t, J=6.4Hz), 3.49(3H, s), 6.55(1H, b), 7.31(4H, s), 7.47(1H, dd, J=4.3, 8.3Hz), 7.59(1H, dd, J=1.6, 8.3Hz), 8.82(1H, dd, J=1.6, 4.3Hz)

#### 30 【0206】実施例7

N-シクロヘキシルメチル-7, 8-ジヒドロ-N, 7-ジメチル-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボキサミド

実施例6で得た化合物とヨウ化メチルとを、DMF中、水素化ナトリウム存在下で、実施例2と同様に反応し、処理することにより、標題化合物が無色結晶として得られた。

融点 223-225℃(アセトン-エチルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 0.6-1.6(11H, m), 2.42(3H, s), 2.60(1H, q), 2.78(3H, s), 3.60(1H, q), 3.64(3H, s), 7.11-7.41(4H, m), 7.46(1H, dd, J=4.2, 8.4Hz), 7.63(1H, dd, J=1.6, 8.4Hz), 8.90(1H, dd, J=1.6, 4.2Hz)

#### 【0207】実施例8

7, 8-ジヒドロ-N-(2-インドリルメチル)-7-メチル-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボキサミド

7, 8-ジヒドロ-7-メチル-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-N-(2-インドリルメチル)-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボキサミド

ニル) - 8 - オキソ - 6 - ピリド [3, 4 - b] ピリジンカルボン酸と 2 - インドリルメチルアミンを用いて実施例 1 と同様に反応、処理すると標題化合物が無色結晶として得られた。

融点 300 - 302℃ (THF - メタノール - エチルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 2.33(3H, s), 3.55(3H, s), 4.34(2H, d, J=5.6Hz), 5.62(1H, s), 6.98(2H, m), 7.10-7.45(6H, m), 7.53(1H, d, J=8.0Hz), 7.65(1H, dd, J=8.0, 4.2Hz), 8.83(1H, d, J=4.2Hz), 9.19(1H, t, J=5.6Hz), 10.76(1H, s)

#### 【0208】実施例 9

7, 8 - ジヒドロ - 7 - エチル - 8 - オキソ - 5 - フェニル - N - (2 - チオフェンメチル) - 6 - ピリド [3, 4 - b] ピリジンカルボキサミド

7, 8 - ジヒドロ - 7 - エチル - 8 - オキソ - 5 - フェニル - 6 - ピリド [3, 4 - b] ピリジンカルボン酸と 2 - チオフェンメチルアミンを用いて実施例 1 と同様に反応、処理すると標題化合物が無色結晶として得られた。

融点 198 - 200℃ (アセトン - イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.28(3H, t, J=7.0Hz), 3.78(2H, q, J=7.0Hz), 4.46(2H, d, J=5.6Hz), 6.75(1H, dd, J=3.6, 1.0Hz), 6.89(1H, dd, J=5.2, 3.6Hz), 7.18(1H, dd, J=5.2, 1.0Hz), 7.2-7.6(8H, m), 8.60(1H, dd, J=4.4, 1.4Hz)

#### 【0209】参考例 1

5 - (4 - メチルフェニル) - 8 - オキソ - 8 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - カルボン酸

#### 工程 1

マグネシウム (2.4 g) の THF (30 ml) 懸濁液に窒素雰囲気下、室温でかき混ぜながら、ヨウ素 (触媒量) を加え、次いで 4 - プロモトルエン (17.1 g) の THF (20 ml) 溶液を滴加し、1 時間かきまぜた。この混合物を 2, 3 - ピリジンジカルボン酸無水物 (12.7 g) の THF (50 ml) 溶液に 0 ~ 5℃ に保ちながら、攪拌下加え、そのまま 30 分間、次いで室温で 1 時間かきまぜた。溶媒を留去し、残留物に水 (30 ml) を加え、塩酸を用いて pH を 1.0 に調整した。この混合物をジクロロメタンで抽出し、水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残留物にジクロロメタン (約 10 ml) を加え、次いでイソプロピルエーテル (約 70 ml) を加えて、室温で 16 時間攪拌することにより、3 - (4 - メチルベンゾイル) - 2 - ピリジンカルボン酸が無色結晶 (5.0 g) として得られた。

融点 168 - 170℃ (ジクロロメタン - 酢酸エチルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.41(3H, s), 7.24(2H, d, J=8.4Hz), 7.62(2H, d, J=8.4Hz), 7.70(1H, dd, J=8.0,

4.8Hz), 7.85(1H, dd, J=8.0, 1.5Hz), 8.77(1H, dd, J=4.8, 1.5Hz)

#### 工程 2

工程 1 の方法で得た化合物 (13.9 g)、プロモロン酸ジエチルエステル (15.4 g)、トリエチルアミン (9.1 ml) および THF (120 ml) の混合物を 6 時間加熱還流した。溶媒を留去し、残留物に酢酸エチルを加え、水、希塩酸、および飽和食塩水で順次洗浄した後、乾燥した。溶媒を留去することにより、3 - (4 - メチルベンゾイル) - 2 - ピリジンカルボン酸ビス (エトキシカルボニル) メチルエステルが淡褐色油状物 (20.5 g) として得られた。

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.25(6H, t, J=7.2Hz), 2.42(3H, s), 4.23(4H, q, J=7.2Hz), 5.58(1H, s), 7.26(2H, d, J=7.6Hz), 7.55-7.70(1H, m), 7.66(2H, d, J=7.6Hz), 7.80(1H, dd, J=8.0, 1.4Hz), 8.91(1H, dd, J=4.8, 1.4Hz)

#### 工程 3

工程 2 で得た化合物 (20.5 g) の、THF (120 ml) 溶液に -78℃ で 1, 8 - ジアザビシクロ [5.4.0] - 7 - ウンデセン (DBU) (4.2 ml) を滴下した。この混合物を 0℃ で 15 分間攪拌後、溶媒を濃縮した。濃縮液を 2 N 塩酸に注いだ後、炭酸水素ナトリウムを用いて pH を約 10 とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後溶媒を留去することにより、5, 6 - ジヒドロ - 5 - ヒドロキシ - 5 - (4 - メチルフェニル) - 8 - オキソ - 8 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 6, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステルが無色結晶 (14.4 g) として得られた。

融点 148 - 149℃ (酢酸エチル - イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.06(3H, t, J=7.1Hz), 1.21(3H, t, J=7.1Hz), 2.31(3H, s), 3.95-4.30(4H, m), 4.65(1H, s), 7.15(2H, d, J=8.3Hz), 7.55(1H, dd, J=8.0, 4.8Hz), 7.65(2H, d, J=8.3Hz), 8.47(1H, dd, J=8.0, 1.4Hz), 8.86(1H, dd, J=4.8, 1.4Hz)

元素分析値 C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> として

計算値 (%) : C, 63.15 ; H, 5.30 ; N, 3.51

実測値 (%) : C, 63.09 ; H, 5.16 ; N, 3.47

#### 工程 4

工程 3 で得た化合物 (14.1 g)、酢酸 (100 ml) および塩酸 (100 ml) の混合物を 3 時間加熱還流した。溶媒を留去し、残留物に水を加えることにより、標題化合物が無色結晶 (8.45 g) として得られた。

融点 274 - 277℃ (240℃ から付近から褐色に変化) (THF - イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub> - DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 2.43(3H, s), 6.10(1H, bs, COOH), 7.16(2H, d, J=8.0Hz), 7.29(2H, d, J=8.0Hz), 7.50-7.70(2H, m), 8.94(1H, m)

元素分析値  $C_{16}H_{11}NO_4 \cdot 0.1H_2O$  として  
 計算値(%) : C, 67.89 ; H, 3.99 ; N, 4.95  
 実測値(%) : C, 67.70 ; H, 4.06 ; N, 4.83

#### 【0210】参考例2

7, 8-ジヒドロ-7-メチル-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボン酸

#### 工程1

3-(4-メチルベンゾイル)-2-ピリジンカルボン酸(750mg)のジクロロエタン(10ml)溶液にDMF(触媒量)を加え、次いで、室温でかき混ぜながら塩化チオニル(0.6ml)を加えた。この混合物を2時間加熱還流した後、溶媒を留去した。残留物をヘキサンで洗浄した後、ジクロロメタン(10ml)に溶解した。この溶液に室温でかき混ぜながらザルコシンエチルエステル塩酸塩(490mg)を加え、次いでトリエチルアミン(1.1ml)を滴下した。この混合物を室温で3時間かき混ぜた後、水を加えた。有機層を分取し、希塩酸、炭酸水素ナトリウム水および水で順次洗浄し、乾燥後、溶媒を留去するとN-エトキシカルボニルメチル-N-メチル-3-(4-メチルベンゾイル)-2-ピリジンカルボキサミドが無色結晶(904mg)として得られた。

融点 94-95℃(酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz,  $CDCl_3$ ) ppm: 1.28(3H×3/5, t, J=6.8Hz), 1.31(3H×2/5, t, J=6.8Hz), 2.42(3H, s), 3.13(3H×2/5, s), 3.16(3H×3/5, s), 4.13-4.35(4H, m), 7.20-7.30(2H, m), 7.33-7.45(1H, m), 7.65-7.85(3H, m), 8.61(1H×2/5, dd, J=5.0, 1.6Hz), 8.73(1H×3/5, dd, J=5.0, 1.6Hz)

#### 工程2

工程1で得た化合物(880mg)、トルエン(25ml)およびDBU(1.16ml)の混合物を7時間加熱還流した後、溶媒を留去した。残留物を酢酸エチルに溶解し、水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルで溶出)で精製することにより、7, 8-ジヒドロ-7-メチル-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボン酸エチルエステルが無色結晶(350mg)として得られた。

融点 161-163℃(酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz,  $CDCl_3$ ) ppm: 0.99(3H, t, J=7.1Hz), 2.43(3H, s), 3.68(3H, s), 4.08(2H, q, J=7.1Hz), 7.15-7.35(4H, m), 7.48(1H, dd, J=8.4, 4.2Hz), 7.65(1H, dd, J=8.4, 1.6Hz), 8.92(1H, dd, J=4.2, 1.6Hz)

#### 工程3

工程2の方法で得た化合物(0.43g)、1N-NaOH(4ml)およびエタノール(10ml)の混合物

を1.5時間加熱還流した。反応液を冷却後、2H-HClを用いてpH1.5に調整し、室温で1.5時間かき混ぜた後、0℃に冷却すると、標題化合物が無色結晶(0.26g)として得られた。

融点 248-249℃(メタノール-酢酸エチルから再結晶)

NMR(200MHz,  $DMSO-d_6$ ) ppm: 2.39(3H, s), 3.56(3H, s), 7.23(2H, d, J=7.7Hz), 7.32(2H, d, J=7.7Hz), 7.55(1H, d, J=8.4Hz), 7.68(1H, dd, J=8.4, 4.2Hz), 8.86(1H, d, J=4.2Hz)

#### 【0211】参考例3

7, 8-ジヒドロ-7-メチル-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボン酸

参考例1で得た化合物(400mg)のTHF(10ml)-MeOH(20ml)溶液に、0℃で40%メチルアミン含有メタノール(5ml)を加え、室温で2時間かき混ぜた後、溶媒を留去した。残留物に塩酸(20ml)を加え、室温で14時間かき混ぜた。溶媒を留去し、残留物に水(約3ml)を加え、1N-NaOHを用いてpHを1~2に調整した。溶媒を濃縮後、析出する結晶をろ取し、水およびエタノールで順次洗浄することにより、標題化合物が無色結晶(311mg)として得られた。本化合物の物理化学恒数は参考例2の化合物のそれらと合致した。

#### 【0212】参考例4

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-8H-ピラノ[3, 4-b]ピリジン-6-カルボキサミド

参考例1で得た化合物と3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルアミンを用い、参考例8と同様に反応、処理することにより、標題化合物が無色結晶として得られた。

融点 182-183℃(酢酸エチル-エーテルから再結晶)

NMR(200MHz,  $CDCl_3$ ) ppm: 2.44(3H, s), 4.63(2H, d, J=6.4Hz), 7.17(2H, d, J=8.1Hz), 7.34(2H, d, J=8.1Hz), 7.50-7.65(3H, m), 7.73(2H, s), 7.80(1H, s), 8.96(1H, m)

元素分析値  $C_{26}H_{16}N_2O_3F_6$  として

計算値(%) : C, 59.30 ; H, 3.18 ; N, 5.53

実測値(%) : C, 59.42 ; H, 3.30 ; N, 5.45

#### 【0213】参考例5

N-(2-メトキシベンジル)-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-8H-ピラノ[3, 4-b]ピリジン-6-カルボキサミド

参考例1で得た化合物と2-メトキシベンジルアミンを用い、参考例8と同様に反応、処理すると標題化合物が無色結晶として得られた。

融点 189-190℃(酢酸エチルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.44(3H, s), 3.90(3H, s), 4.48(2H, d, J=5.8Hz), 6.85-6.95(2H, m), 7.10-7.35(6H, m), 7.43(1H, bt), 7.50-7.63(2H, m), 8.93(1H, m)

#### [0214] 参考例 6

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7, 8-ジヒドロ-7-(2-ヒドロキシエチル)-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボキサミド

#### 工程 1

3-(4-メチルベンゾイル)-2-ピリジンカルボン酸(6.0g)、DMF(触媒量)、塩化チオニル(10ml)、THF(50ml)、ジクロロエタン(50ml)の混合物を3時間還流した。溶媒を留去した後、残留物をジクロロメタン(100ml)に溶解した。この溶液にイミノジアセトニトリル(3.0g)、トリエチルアミン(10ml)を加え、室温で16時間かきまぜた後、反応液を水、希塩酸、炭酸水素ナトリウム水および水で順次洗浄後、乾燥し、溶媒を留去することにより、N, N-ビス(シアノメチル)-3-(4-メチルベンゾイル)-2-ピリジンカルボキサミドが淡褐色結晶(4.3g)として得られた。

融点 166-168℃(酢酸エチル-エーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.44(3H, s), 4.55(2H, s), 4.69(2H, s), 7.31(2H, d, J=8.1Hz), 7.56(1H, dd, J=7.9, 4.9Hz), 7.69(2H, d, J=8.1Hz), 7.94(1H, dd, J=7.9, 1.6Hz), 8.78(1H, dd, J=4.9, 1.6Hz)

元素分析値 C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> として

計算値(%): C, 67.92; H, 4.43; N, 17.60

実測値(%): C, 67.76; H, 4.54; N, 17.62

#### 工程 2

工程1で得た化合物と(0.86g)、DBU(1ml)およびトルエン(40ml)の混合物を1時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、水、希塩酸、炭酸水素ナトリウム水および水で順次洗浄した。次いで、乾燥し、溶媒を留去することにより、7-シアノメチル-7, 8-ジヒドロ-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボニトリルが淡褐色結晶(765mg)として得られた。

融点 229-231℃(酢酸エチルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.48(3H, s), 5.28(2H, s), 7.31(2H, d, J=8.2Hz), 7.40(2H, d, J=8.2Hz), 7.64(1H, dd, J=8.2, 4.4Hz), 7.80(1H, dd, J=8.2, 1.4Hz), 9.06(1H, dd, J=4.4, 1.4Hz)

元素分析値 C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O · 0.2H<sub>2</sub>O として

計算値(%): C, 71.14; H, 4.11; N, 18.43

実測値(%): C, 71.20; H, 4.26; N, 18.20

#### 工程 3

工程2で得た化合物(2.35g)、塩酸(25ml)、酢酸(25ml)の混合物を1.5時間加熱還流した。溶媒を留去した後、水を加え、この混合物を酢酸エチルで抽出した。この抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、乾燥し、溶媒を留去することにより、7-カルボキシメチル-7, 8-ジヒドロ-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボニトリルが無色結晶(1.62g)として得られた。

#### 10 融点 253-254℃(酢酸エチルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.46(3H, s), 5.22(2H, s), 6.64(1H, bs, -CO<sub>2</sub>H), 7.32(2H, d, J=8.2Hz), 7.37(2H, d, J=8.2Hz), 7.62(1H, dd, J=8.4, 4.4Hz), 7.82(1H, d, J=8.4Hz), 9.09(1H, d, J=4.4Hz)

元素分析値 C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · 0.1H<sub>2</sub>O として  
計算値(%): C, 67.33; H, 4.14; N, 13.09  
実測値(%): C, 67.28; H, 4.19; N, 13.00

#### 工程 4

工程3で得た化合物(1.54g)のTHF(50ml)の溶液にヒドロキシベンゾトリアゾール(770mg)および1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(1.23g)を加え、室温で3時間かきまぜた。次いで、この反応液に水素化ホウ素ナトリウム(550mg)を加え、室温で20分間かきまぜた。この混合液を酢酸エチルで希釈した後、水洗、乾燥し、溶媒を留去した。残留物にジクロロメタンを加え、不溶部を濾去後、溶媒を留去した。残留物に塩酸(50ml)を加え、16時間加熱還流した。溶媒を留去し、残留物に氷水を加え、炭酸カリウム水を用いてアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥し、溶媒を留去することにより、6, 8, 9, 11-テトラヒドロ-5-(4-メチルフェニル)-6, 11-ジオキソ[1, 4]オキサジノ[3, 4-g][1, 7]ナフチリジンが無色結晶(0.86g)として得られた。

融点 247-249℃(酢酸エチルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.45(3H, s), 4.48-4.72(4H, m), 7.12(2H, d, J=8.0Hz), 7.32(2H, d, J=8.0Hz), 7.55(1H, dd, J=8.4, 4.4Hz), 7.68(1H, dd, J=8.4, 1.6Hz), 9.01(1H, dd, J=4.4, 1.6Hz)

40 元素分析値 C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 0.2H<sub>2</sub>O として  
計算値(%): C, 69.76; H, 4.68; N, 9.04  
実測値(%): C, 69.64; H, 4.86; N, 8.95

#### 工程 5

工程4で得た化合物(410mg)と3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルアミン(1.2g)の混合物をアルゴン雰囲気下、150℃で2.5時間加熱した。室温まで冷却後、イソプロピルエーテルを加えることにより、標題化合物が無色結晶(441mg)として得られた。

#### 50 融点 123-125℃(酢酸エチルから再結晶)

51

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.28(3H, s), 3.71(2H, m), 3.97(2H, m), 4.46(2H, d, J=5.2Hz), 7.00-7.20(4H, m), 7.37(1H, dd, J=8.4, 4.2Hz), 7.52(1H, dd, J=8.4, 1.6Hz), 7.66(2H, s), 7.76(1H, s), 8.51(1H, bs), 8.61(1H, dd, J=4.2, 1.6Hz)

元素分析値 C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>F<sub>6</sub> として

計算値(%) : C, 59.02 ; H, 3.85 ; N, 7.65

実測値(%) : C, 58.95 ; H, 3.95 ; N, 7.52

【0215】参考例7

7-(3-ブロモプロピル)-7, 8-ジヒドロ-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド [3, 4-b] ピリジンカルボン酸

3-ブロモプロピルアミン臭化水素酸塩 (1.5 g)、トリエチルアミン (2.0 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物に、5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-8H-ピラノ [3, 4-b] ピリジン-6-カルボン酸 (参考例1) (150 mg) のTHF (5 ml) 溶液を滴下し、室温で2時間かきまぜた後、溶媒を留去した。残留物に塩酸 (10 ml) を加え、室温で14時間かきまぜた後、濃縮し、濃縮液を1N-NaOH を用いてpHを1に調整した。析出する結晶をろ取し、水洗することにより、標題化合物が無色結晶 (131 mg) として得られた。

融点 194-196℃ (THF-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 2.30-2.60(2H, m), 2.42(3H, s), 3.54(2H, t, J=6.8Hz), 4.29(2H, t, J=7.2Hz), 5.42(1H, bs, COOH), 7.20-7.40(4H, m), 7.50(1H, m), 7.64(1H, d, J=8.0Hz), 8.88(1H, m)

【0216】参考例8

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(3-クロロプロピル)-7, 8-ジヒドロ-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド [3, 4-b] ピリジンカルボキサミド

参考例7で得た化合物 (110 mg)、DMF (触媒量)、塩化チオニル (0.3 ml)、1, 2-ジクロロエタン (3 ml) およびTHF (3 ml) の混合物を40分間加熱還流した後、溶媒を留去した。残留物にTHF (5 ml)、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルアミン (82 ml)、トリエチルアミン (0.12 ml) およびTHF (2 ml) の混合物を加え、室温で2時間攪拌した。この混合物に酢酸エチルを加え、水、希塩酸、炭酸水素ナトリウム水および水で順次洗浄、乾燥後、溶媒を留去すると標題化合物が無色結晶 (79 mg) として得られた。

融点 227-229℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.10-2.40(2H, m), 2.27(3H, s), 3.4-3.7(4H, m), 4.49(2H, d, J=5.8Hz), 7.07(2H, d, J=7.6Hz), 7.24(2H, d, J=7.6Hz), 7.40(1H, dd,

52

J=8.4, 4.2Hz), 7.54(1H, dd, J=8.4, 1.4Hz), 7.67(2H, s), 7.78(1H, s), 8.06(1H, bt), 8.70(1H, dd, J=4.2, 1.4Hz),

元素分析値 C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>ClF<sub>6</sub>・0.2H<sub>2</sub>O として

計算値(%) : C, 57.43 ; H, 3.86 ; N, 7.18

実測値(%) : C, 57.29 ; H, 3.98 ; N, 7.07

【0217】参考例9

5-(4-フルオロフェニル)-7, 8-ジヒドロ-7-メチル-8-オキソ-6-ピリド [3, 4-b] ピリジンカルボン酸

方法1

工程1

2, 3-ピリジンジカルボン酸無水物 (16.5 g) とフルオロベンゼン (120 ml) の混合物に室温、攪拌下、無水塩化アルミニウム (23.1 g) を加えた。反応混合物を加熱還流下3時間かきまぜた後、冷却し、塩酸-氷水中に注いだ。この混合物を炭酸カリウム水を用いてpH2~3とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後、溶媒を留去することにより、3-(4-フルオロベンゾイル)-2-ピリジンカルボン酸が無色結晶 (11.0 g) として得られた。

融点 152-153℃ (メタノール-酢酸エチルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 7.35(2H, t-like, J=8.8Hz), 7.68-7.80(3H, m), 7.99(1H, dd, J=1.8, 7.6Hz), 8.84(1H, dd, J=1.8, 4.6Hz)

工程2

工程1で得た化合物 (1.50 g) のジクロロメタン (20 ml) 溶液に塩化チオニル (1.8 ml) とDMF (1滴) を加え、加熱還流下、40分間かきまぜた。溶媒を留去し、残留物をジクロロメタン (15 ml) に溶解した。この溶液をN-メチルグリシンベンジルエステル塩酸塩 (1.30 g)、トリエチルアミン (3.5 ml) およびジクロロメタン (20 ml) の混合物に加え、室温で20分間かきまぜた。溶媒を留去し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水および水洗浄、乾燥後、溶媒を留去することにより、N-ベンジロキシカルボニルメチル-3-(4-フルオロベンゾイル)-N-メチル-2-ピリジンカルボキサミドが油状物 (1.94 g) として得られた。

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 3.13, 3.19(each 3H, s), 4.20, 4.30(each 1H, s), 5.18, 5.25(each 1H, s), 7.12(2H, m), 7.22-7.50(5H, m), 7.22(1H, dd, J=1.8, 7.6Hz), 7.75-7.90(2H, m), 8.39(1H, dd, J=1.8, 4.8Hz), 8.74(1H, dd, J=1.8, 4.8Hz)

工程3

工程2で得た化合物 (1.94 g)、トルエン (100 ml)、および1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0]-7-ウンデセン (0.83 ml) の混合物を加熱還流下2

時間かきまぜた。溶媒を留去し、残留物に酢酸エチルを加え、水、炭酸水素ナトリウム水および水で順次洗浄、乾燥後、溶媒を留去することにより、5-(4-フルオロフェニル)-7,8-ジヒドロ-7-メチル-8-オキソ-6-ピリド[3,4-b]ピリジンカルボン酸ベンジルエステルが無色結晶(440mg)として得られた。

融点 217-218℃(メタノール-酢酸エチルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 3.63(3H, s), 5.06(2H, s), 7.02(2H, t-like, J=8.8Hz), 7.07-7.38(7H, m), 7.48(1H, dd, J=4.2, 8.4Hz), 7.55(1H, dd, J=1.8, 8.4Hz), 8.92(1H, dd, J=1.8, 8.4Hz)

#### 工程 4

工程 3 で得た化合物(100mg)、10%パラジウム炭素(50%含水)(50mg)、メタノール(5ml)および THF(1ml)の混合物を水素雰囲気下、20分間かきまぜた。触媒をろ去後、ろ液の溶媒を留去することにより、標題化合物が無色結晶(66mg)として得られた。

融点 238-239℃(メタノール-酢酸エチルから再結晶)

NMR(200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 3.53(3H, s), 7.21(2H, t-like, J=9.0Hz), 7.39(2H, m), 7.45-7.61(2H, m), 8.68(1H, dd, J=1.8, 4.0Hz)

元素分析値 C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>F・1/8H<sub>2</sub>Oとして  
計算値(%): C, 63.95; H, 3.73; N, 9.32  
実測値(%): C, 63.91; H, 3.57; N, 9.32

#### 方法 2

##### 工程 1

3-(4-フルオロベンゾイル)-2-ピリジンカルボン酸(19.8g)のジクロロメタン(200ml)溶液に塩化チオニル(29.1ml)とDMF(1滴)を加え、室温で4時間かきまぜた。溶媒を留去し、残留物をジクロロメタン(100ml)に溶解した。この溶液をN-メチルアミノアセトニトリル塩酸塩(9.46g)、トリエチルアミン(33.7ml)およびジクロロメタン(150ml)の混合物に加え、室温で16時間かきまぜた。溶媒を留去し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水および水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去することにより、N-シアノメチル-3-(4-フルオロベンゾイル)-N-メチル-2-ピリジンカルボキサミドが油状物(22.8g)として得られた。

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 3.16(3H×1/3, s), 3.21(3H×2/3, s), 4.44(2H×2/3, s), 4.55(2H×1/3, s), 7.17(2H, t, J=8.4Hz), 7.50(1H, m), 7.85(3H, m), 8.75(1H, dd, J=1.6, 4.8Hz)

##### 工程 2

工程 1 で得た化合物(22.8g)、トルエン(300

ml)、および1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(13.2ml)の混合物を加熱還流下16時間かきまぜた。溶媒を留去し、残留物に水を加え析出結晶をろ取した。水、メタノールおよびエチルエーテルで洗浄することにより、5-(4-フルオロフェニル)-7,8-ジヒドロ-7-メチル-8-オキソ-6-ピリド[3,4-b]ピリジンカルボニトリルが無色結晶(14.9g)として得られた。

融点 231-232℃(メタノール-ジクロロメタン-エチルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 3.92(3H, s), 7.29(2H, t-like, J=8.8Hz), 7.36-7.48(2H, m), 7.60(1H, dd, J=4.2, 8.4Hz), 7.71(1H, dd, J=1.8, 8.4Hz), 9.04(1H, dd, J=1.8, 4.2Hz)

##### 工程 3

工程 2 で得た化合物(14.37g)、エタノール(100ml)、および1N水酸化ナトリウム(100ml)の混合物を加熱還流下3時間かきまぜた。反応液を濃縮し、濃縮後に1N塩酸を加えてpH5に調整し、析出結晶をろ取した。水、メタノールおよびエチルエーテルで洗浄することにより、5-(4-フルオロフェニル)-7,8-ジヒドロ-7-メチル-8-オキソ-6-ピリド[3,4-b]ピリジンカルボキサミドが無色結晶(14.85g)として得られた。融点 329-330℃(メタノール-ジクロロメタン-エチルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 3.56(3H, s), 7.25-7.55(5H, m), 7.66(1H, dd, J=4.2, 8.4Hz), 7.86(1H, bs), 8.11(1H, bs), 8.83(1H, dd, J=1.6, 4.2Hz)

##### 工程 4

工程 3 で得た化合物(2.36g)および濃塩酸(30ml)の混合物に、亜硝酸ナトリウム(15.0g)を室温で少量ずつ加えて60時間かきまぜた。反応液に水を加え、炭酸カリウム水でpH3とし、溶媒を留去した。残留物をアンバーライトXAD-2を用いて水:エタノール(1:0→0:4)で溶出することにより、標題化合物が無色結晶(0.82g)として得られた。

【0218】参考例 10

8-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロ-6-メチル-5-オキソ-7-ピリド[3,4-b]ピリジンカルボン酸

##### 工程 1

マグネシウム(4.2g)のTHF(20ml)懸濁液にアルゴン雰囲気中、室温、攪拌下、ヨウ素(触媒量)を加え、次いで1-ブロモ-4-フルオロベンゼン(22.8g)のTHF(60ml)溶液を滴加し、30分間かきまぜた。この混合物を2,3-ピラジンジカルボン酸無水物(20.0g)のTHF(100ml)溶液に室温、攪拌下滴加し、1時間かきまぜた。反応混合物を希塩酸中に注ぎ(pHを4~5に調整)、酢酸エチルで抽

## 55

出した。抽出液を水洗、乾燥後、溶媒を留去することにより、3-(4-フルオロベンゾイル)-2-ピラジンカルボン酸が無色油状物(25.8g)として得られた。

NMR(200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.31(2H, t-like, J=8.8Hz), 7.60-7.75(2H, m), 8.84(1H, d, J=2.5Hz), 8.88(1H, d, J=2.5Hz)

本化合物は精製せずに次工程反応に使用した。

## 工程 2

工程 1 で得た化合物(15.8g)のベンゼン(200ml)懸濁液に塩化チオニル(35ml)とDMF(1滴)を加え、加熱還流下 2 時間かきまぜた。溶媒を留去し、残留物を THF(50ml)に溶解した。この溶液を N-メチルグリシンエチルエステル 塩酸塩(15.0g)、トリエチルアミン(30.0ml)および THF(80ml)の混合物を加え、室温で 16 時間かきまぜた。溶媒を留去し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を希塩酸、水で順次洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製することにより、N-エトキシカルボニルメチル-3-(4-フルオロベンゾイル)-N-メチル-2-ピラジンカルボキサミドが油状物(5.07g)として得られた。

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.31(3H, t, J=7.2Hz), 3.19(3H, s), 3.22(3H, s), 4.18-4.33(4H, m), 7.16(2H, t-like, J=8.7Hz), 7.95-8.10(2H, m), 8.59(2H, m)

## 工程 3

工程 2 で得た化合物(5.07g)、トルエン(150ml)および 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(2.5ml)の混合物を加熱還流下 16 時間かきまぜた。反応液を希塩酸中に加え(pH 4-5に調整)、酢酸エチル-THFで抽出した。抽出液は飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:アセトン=10:1)で精製することにより、8-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロ-6-メチル-5-オキソ-7-ピリド[3,4-b]ピラジンカルボン酸エチルエステルが無色結晶(1.21g)として得られた。

融点 221-222℃(酢酸エチル-THF-エチルエステルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.04(3H, t, J=7.2Hz), 3.70(3H, s), 4.15(2H, q, J=7.2Hz), 7.16(2H, t-like, J=8.7Hz), 7.27-7.40(2H, m), 8.87(2H, s)

## 工程 4

工程 3 で得た化合物(1.10g)、エタノール(25ml)、THF(25ml)および 1N-NaOH(13ml)の混合物を加熱還流下 1 時間かきまぜた。反応液を冷却後、希塩酸を加えて pH 3-4 とし、NaCl で飽

## 56

和させ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を留去することにより、標題化合物が無色結晶(0.93g)として得られた。

融点 247-249℃(THF-エチルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 3.75(3H, s), 4.95(1H, b s), 7.14(2H, t-like, J=8.8Hz), 7.34-7.48(2H, m), 8.83(1H, d, J=2.0Hz), 8.85(1H, d, J=2.0Hz)

元素分析値 C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> F·0.2H<sub>2</sub>O として  
計算値(%): C, 59.49; H, 3.46; N, 13.87

実測値(%): C, 59.59; H, 3.71; N, 13.72

## 【0219】参考例 11

4-(4-フルオロフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-メチル-1-オキソ-3-ピリド[3,4-c]ピリジンカルボン酸

## 工程 1

3,4-ピリジンジカルボン酸無水物(8.50g)とフルオロベンゼン(170ml)の混合物に室温、攪拌下、無水塩化アルミニウム(12.0g)を加えた。反応混合物を加熱還流下 3 時間かきまぜた後、冷却し、塩酸-氷水中に注いだ。この混合物を炭酸水素ナトリウム水を用いて pH 4 とし、析出結晶をろ取することにより、3-(4-フルオロベンゾイル)-4-ピリジンカルボン酸が無色結晶(1.51g)として得られた。

融点 305-310℃(分解)(メタノール-酢酸エチルから再結晶)

NMR(200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.36(2H, d, J=8.8Hz), 7.76(2H, t-like, J=8.0Hz), 7.88(1H, d, J=5.2Hz), 8.73(1H, s), 8.94(1H, d, J=5.2Hz)

母液とろ液を合わせ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去することにより、4-(4-フルオロベンゾイル)-3-ピリジンカルボン酸が無色結晶(2.27g)として得られた。

融点 217-219℃(メタノール-エチルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.35(2H, t-like, J=8.5Hz), 7.53(1H, d, J=5.0Hz), 7.75(2H, m), 8.92(1H, d, J=5.0Hz), 9.17(1H, s)

## 工程 2

工程 1 の方法で得られた 4-(4-フルオロベンゾイル)-3-ピリジンカルボン酸と N-メチルグリシンエチルエステル塩酸塩を用いて参考例 10、工程 2 と同様に反応、処理することにより、N-エトキシカルボニルメチル-4-(4-フルオロベンゾイル)-N-メチル-3-ピリジンカルボキサミドが無色油状物として得られた。

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.29(3H, t, J=7.0Hz), 3.07(3H, s), 4.16(2H, s), 4.22(2H, q, J=7.0Hz), 7.16(2



H, t-like,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.27-7.37(1H, m), 7.81-7.87(2H, m), 8.75-8.82(2H, m)

### 工程 3

工程 2 で得た化合物と 1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] -7-ウンデセンを用いて参考例 10、工程 3 と同様に反応、処理することにより 4-(4-フルオロフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-メチル-1-オキソ-3-ピリド [3, 4-c] ピリジンカルボン酸エチルエステルが無色結晶として得られた。

融点 158-160℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 1.01(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.61(3H, s), 4.10(2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 7.03(1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.13-7.34(4H, m), 8.69(1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 9.69(1H, s)

### 工程 4

工程 3 で得た化合物と水酸化ナトリウム水を用いて参考例 10、工程 4 と同様に反応、処理することにより、標題化合物が無色結晶として得られた。

融点 246-247℃ (分解) (THF-メタノールから再結晶)

NMR(200MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm: 3.54(3H, s), 7.00(1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.33-7.38(4H, m), 8.69(1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 9.46(1H, s)

元素分析値  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{F} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$  として  
計算値 (%) : C, 63.47; H, 3.83; N, 9.25  
実測値 (%) : C, 63.37; H, 3.80; N, 9.30

【0220】参考例 12

4-(4-フルオロフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-メチル-1-オキソ-3-ピリド [4, 3-c] ピリジンカルボン酸

### 工程 1

参考例 11、工程 1 の方法で得た 3-(4-フルオロベンゾイル)-4-ピリジンカルボン酸と N-メチルグリシンエチルエステル塩酸塩を用いて参考例 10、工程 2 と同様に反応、処理することにより、N-エトキシカルボニルメチル-3-(4-フルオロベンゾイル)-N-メチル-4-ピリジンカルボキサミドが無色油状物として得られた。

NMR(200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 1.31(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.00(3H, s), 4.20(2H, s), 4.24(2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 7.18(2H, t-like,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.40-7.48(1H, m), 7.85-7.92(2H, m), 8.77-8.86(2H, m)

### 工程 2

工程 1 で得た化合物と DBU を用いて参考例 10、工程 3 と同様に反応、処理することにより 4-(4-フルオロフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-メチル-1-オキソ-3-ピリド [4, 3-c] ピリジンカルボン酸エチルエステルが無色結晶として得られた。

融点 181-183℃ (酢酸エチル-イソプロピルエ

ーテルから再結晶)

NMR(200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 1.01(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.63(3H, s), 4.09(2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 7.14-7.38(4H, m), 8.26(1H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 8.63(1H, s), 8.75(1H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ )

### 工程 3

工程 2 で得た化合物と水酸化ナトリウム水を用いて参考例 10、工程 4 と同様に反応、処理することにより、標題化合物が無色結晶として得られた。

融点 294-295℃ (分解) (THF-メタノールから再結晶)

NMR(200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 3.55(3H, s), 7.31-7.45(4H, m), 8.13(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 8.47(1H, s), 8.73(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ )

元素分析値  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{F} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$

計算値 (%) : C, 63.47; H, 3.83; N, 9.25

実測値 (%) : C, 63.48; H, 3.82; N, 9.35

【0221】参考例 13

5, 6-ジヒドロ-6-メチル-8-(2-メチルフェニル)-5-オキソ-7-ピリド [4, 3-b] ピリジンカルボン酸

### 工程 1

2, 3-ピリジンジカルボン酸無水物 (5.96g) と 2-プロモトルエン (8.2g) を用いて、参考例 10、工程 1 (グリニャール反応) と同様に反応、処理することにより、2-(2-メチルベンゾイル)-3-ピリジンカルボン酸と 3-(2-メチルベンゾイル)-2-ピリジンカルボン酸の混合物が油状物 (6.45g) として得られた。(本化合物は精製せず次の工程反応に使用した。)

### 工程 2

工程 1 で得た化合物 (6.45g) と N-メチルアミノアセトニトリル塩酸塩 (3.7g) を用いて、参考例 9-方法 2、工程 1 (アミド化反応) と同様に反応、処理することにより N-シアノメチル-N-メチル-2-(2-メチルベンゾイル)-3-ピリジンカルボキサミドと N-シアノメチル-N-メチル-3-(2-メチルベンゾイル)-2-ピリジンカルボキサミドの混合物が油状物 (7.5g) として得られた。(本化合物は精製せず次の工程反応に使用した。)

### 工程 3

工程 2 で得た化合物 (7.5g) と 1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] -7-ウンデセン (4.0ml) を用いて、参考例 9-方法 2、工程 2 (脱水閉環反応) と同様に反応 (トルエン中、4 時間加熱還流) し、シリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー [ヘキサン: 酢酸エチル (2:1→1:1) →アセトン] に付し分離精製した。最初の分画から 5, 6-ジヒドロ-6-メチル-8-(2-メチルフェニル)-5-オキソ-7-ピリド [4, 3-b] ピリジンカルボニトリルが無色結晶



(3.5 g)として得られた。

融点 216-218℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.12(3H, s), 3.87(3H, s), 7.26-7.44(4H, m), 7.54(1H, dd, J=4.6, 8.1Hz), 8.78(1H, dd, J=1.8, 8.1Hz), 8.97(1H, dd, J=1.8, 4.6Hz)

次の分画から7, 8-ジヒドロ-7-メチル-5-(2-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボニトリルが無色結晶(2.4 g)として得られた。

融点 238-240℃ (酢酸エチルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.12(3H, s), 3.92(3H, s), 7.34-7.59(6H, m), 9.02(1H, dd, J=1.8, 4.4Hz)

#### 工程4

工程3で得た5, 6-ジヒドロ-6-メチル-8-(2-メチルフェニル)-5-オキソ-7-ピリド[4, 3-b]ピリジンカルボニトリル(3.5 g)と1N-NaOHを用いて、参考例9-方法2、工程3(加水分解反応)と同様に反応(エタノール中、16時間加熱還流)、処理することにより、5, 6-ジヒドロ-6-メチル-8-(2-メチルフェニル)-5-オキソ-7-ピリド[4, 3-b]ピリジンカルボキサミドが無色結晶(2.2 g)として得られた。

融点 315-320℃ (メタノールから再結晶)

NMR(200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 1.98(3H, s), 3.56(3H, s), 7.17-7.26(4H, m), 7.54(1H, dd, J=4.4, 8.0Hz), 7.80(1H, bs), 8.04(1H, bs), 8.62(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 8.82(1H, dd, J=1.8, 4.4Hz)

#### 工程5

工程4で得た化合物(2.2 g)と塩酸(30 ml)の混合物に攪拌下、0℃で亜硝酸ナトリウム(5.2 g)を少量づつ加えた。この混合物を室温で3時間かきまぜた後、炭酸ナトリウムを用いてpH5ないし6とした。析出沈殿をろ別し、ろ液をアンバーライトXAD-2を用いてメタノールで溶出することにより、標題化合物が無色結晶(0.83 g)として得られた。

融点 268-273℃ (分解) (メタノール-THFから再結晶)

NMR(200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 1.96(3H, s), 3.53(3H, s), 7.08-7.14(4H, m), 7.34(1H, dd, J=4.4, 8.0Hz), 8.50(1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 8.69(1H, dd, J=1.2, 4.4Hz)

SI-MS, m/z: 295 (M+1) +

[0222] 参考例14

5-(クロロ-2-メチルフェニル)-7, 8-ジヒドロ-7-メチル-8-オキソ-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボン酸およびその異性体

#### 工程1

7, 8-ジヒドロ-7-メチル-5-(2-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド[3, 4-b]ピリジ

ンカルボニトリル(参考例5、工程3)(2.40 g)と1N-NaOHを用いて、参考例9-方法2、工程3(加水分解反応)と同様に反応(エタノール中、16時間加熱還流)、処理することにより、7, 8-ジヒドロ-7-メチル-5-(2-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボキサミドが無色結晶(1.57 g)として得られた。

融点 305-307℃ (メタノール-THFから再結晶)

10 NMR(200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 2.01(3H, s), 3.57(3H, s), 7.20(1H, dd, J=1.6, 8.2Hz), 7.26-7.36(4H, m), 7.63(1H, dd, J=4.4, 8.2Hz), 7.78(1H, bs), 8.04(1H, bs), 8.82(1H, dd, J=1.6, 4.4Hz)

#### 工程2

工程1で得た化合物(1.5 g)と塩酸(30 ml)の混合物に攪拌下、0℃で亜硝酸ナトリウム(7.0 g)を少量づつ加えた。この混合物を室温で20時間かきまぜた後、炭酸ナトリウムを用いてpH5ないし6とした。析出沈殿をろ別し、ろ液をアンバーライトXAD-2を用いてメタノールで溶出することにより、標題化合物(混合物)が無色結晶(0.9 g)として得られた。

融点 290-295℃ (分解) (メタノール-THFから再結晶)

NMR(200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 1.97(3H×2/5, s), 2.03(3H×3/5, s), 3.56(3H, s), 7.11-7.47(4H, m), 7.54(1H, dd, J=4.2, 8.2Hz), 8.68(1H, dd, J=1.6, 4.2Hz)

SI-MS, m/z: 329, 331 (M+1) +

[0223] 参考例15

N-メチル-4-(2-ピリジル)-3-キノリンカルボキサミド

#### 工程1

2-(2-アミノベンゾイル)ピリジン(2.0 g)とエトキシメチレンマロン酸ジエチル(2.7 g)の混合物を、130℃、16時間かきまぜた後、析出結晶(3.0 g)をろ取した。この結晶と塩化リチウム(1.8 g)、DMSO(30 ml)の混合物を180-190℃で2時間かきまぜた。反応混合物を冷却後、水中に注ぎ、クロロホルムで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)に付すことにより、4-(2-ピリジル)-3-キノリンカルボン酸エチルエステルが無色結晶(1.28 g)として得られた。

融点 70℃ (エチルエーテル-ヘキサンから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.07(3H, t, J=7.2Hz), 4.16(2H, q, J=7.2Hz), 7.35-7.55(4H, m), 7.70-7.95(2H, m), 8.21(1H, d, J=8.4Hz), 8.79(1H, d, J=4.4Hz), 9.46(1H, s)

#### 工程2

工程1で得た化合物(1.19 g)と40%メチルアミ

61

ンメタノール溶液(30ml)を室温で3日間かきまぜた。溶媒を留去し、残留物に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去することにより、標題化合物が無色結晶(666mg)として得られた。

融点 171-172℃(酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.72(3H, d, J=5.0Hz), 6.33(1H, m), 7.40-7.55(4H, m), 7.70-7.95(2H, m), 8.17(1H, d, J=8.4Hz), 8.79(1H, m), 9.17(1H, s)

元素分析値 C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O・0.1H<sub>2</sub>O

計算値(%): C, 72.49; H, 5.0; N, 15.85

実測値(%): C, 72.47; H, 4.83; N, 15.71

【0224】参考例16

4-(4-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-6-メチル-7-オキソ-5-チエノ[2,3-c]ピリジンカルボン酸

#### 工程1

2,3-チオフェンジカルボン酸無水物(1.98g)とフルオロベンゼン(30ml)の混合物に室温攪拌下、無水塩化アルミニウム(2.7g)を加えた。反応混合物を加熱還流下3.5時間かきまぜた後、冷却し、塩酸-氷水中に注いだ。この混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去することにより、3-(4-フルオロベンゾイル)-2-チオフェンカルボン酸が無色結晶(3.21g)として得られた。

融点 152℃(エチルエーテル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 7.10-7.30(3H, m), 7.66(1H, d, J=5.2Hz), 7.80-7.95(2H, m)

#### 工程2

工程1で得た化合物(3.21g)のTHF(60ml)に塩化オキザリル(1.7ml)とDMF(5滴)を加え、室温で30分かきまぜた。溶媒を留去し、残留物をTHF(20ml)に溶解した。この溶液をN-メチルグリシンエチルエステル塩酸塩(2.5g)、トリエチルアミン(4ml)およびTHF(50ml)の混合物に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を2N塩酸、炭酸水素ナトリウム水、水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)に付すことにより、N-エトキシカルボニルメチル-3-(4-フルオロベンゾイル)-N-メチル-2-チオフェンカルボキサミドが油状物(0.98g)として得られた。

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.27(3H, t, J=7.1Hz), 2.99(3H, bs), 4.05(2H, s), 4.19(2H, q, J=7.1Hz), 7.05-7.30(3H, m), 7.45(1H, m), 7.80-7.95(2H, m)

#### 工程3

工程2で得た化合物(0.98g)、トルエン(50ml)および1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7

62

ウンデセン(1.5ml)の混合物を加熱還流下3時間かきまぜた後、冷却し、2N塩酸中に注いだ。この混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)に付すことにより、4-(4-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-6-メチル-7-オキソ-5-チエノ[2,3-c]ピリジンカルボン酸エチルエステル

融点 145-147℃(酢酸エチル-ヘキサンから再結晶)

10

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.01(3H, t, J=7.2Hz), 3.65(3H, s), 4.10(2H, q, J=7.2Hz), 6.92(1H, d, J=5.1Hz), 7.13(2H, t-like, J=8.6Hz), 7.25-7.40(2H, m), 7.67(1H, d, J=5.1Hz)

#### 工程4

工程3で得た化合物(304mg)を用いて、参考例10、工程4と同様に反応(加水分解反応)、処理することにより、標題化合物が無色結晶(240mg)として得られた。

20

融点 205℃(酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 3.70(3H, s), 6.93(1H, d, J=5.3Hz), 7.14(2H, t-like, J=8.6Hz), 7.37-7.49(2H, m), 7.70(1H, d, J=5.3Hz)

元素分析値 C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>SF

計算値 C, 59.40; H, 3.32; N, 4.62

実測値 C, 59.24; H, 3.42; N, 4.55

【0225】参考例17

7-(4-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-6-チエノ[3,2-c]ピリジンカルボン酸

参考例16、工程1の結晶をろ取した後のろ液を用いて、参考例16、工程2と同様に反応、処理することにより、N-エトキシカルボニルメチル-2-(4-フルオロベンゾイル)-N-メチル-3-チオフェンカルボキサミドが淡黄色油状物として得られた。本油状物(1.4g)を用いて参考例16、工程3と同様に反応、処理することにより、7-(4-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-6-チエノ[3,2-c]ピリジンカルボン酸エチルエステルが無色結晶(1.27g)として得られた。

融点 127-129℃(酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.01(3H, t, J=7.2Hz), 3.63(3H, s), 4.10(2H, q, J=7.2Hz), 7.14(2H, t-like, J=8.7Hz), 7.35-7.50(2H, m), 7.36(1H, d, J=5.3Hz), 7.73(1H, d, J=5.3Hz)

本エチルエステル(1.08g)を用いて、参考例16、工程4と同様に反応、処理することにより標題化合物が無色結晶(0.65g)として得られた。

50

融点 233℃ (酢酸エチル-THF-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 3.69(3H, s), 5.08(1H, b s), 7.14(2H, t-like, J=8.8Hz), 7.33(1H, d, J=5.4Hz), 7.43-7.55(2H, m), 7.70(1H, d, J=5.4Hz)

#### 【0226】参考例18

7-(4-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-6-チエノ[3,4-c]ピリジンカルボン酸

3,4-チオフェンジカルボン酸無水物を出発原料として用いて、参考例16の工程1から工程4と同様に反応、処理することにより、標題化合物が得られた。各工程で得られた化合物名と物理化学恒数を記す。

#### 工程1

4-(4-フルオロベンゾイル)-3-チオフェンカルボン酸

融点 161-162℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 7.18(2H, t-like, J=8.6Hz), 7.76(1H, d, J=3.3Hz), 7.80-7.95(2H, m), 8.39(1H, d, J=3.3Hz), 9.90(1H, bs)

#### 工程2

N-エトキシカルボニルメチル-4-(4-フルオロベンゾイル)-N-メチル-3-チオフェンカルボキサミド

淡黄色油状物 (精製せずに次工程反応に使用した。)

#### 工程3

7-(4-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-6-チエノ[3,4-c]ピリジンカルボン酸 エチルエステル

融点 128-129℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.00(3H, t, J=7.2Hz), 3.52(3H, s), 4.07(2H, q, J=7.2Hz), 7.05-7.20(3H, m), 7.30-7.45(2H, m), 8.42(1H, d, J=2.6Hz)

#### 工程4

7-(4-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-6-チエノ[3,4-c]ピリジンカルボン酸 (標題化合物)

融点 217-218℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 3.58(3H, s), 7.06(1H, d, J=3.3Hz), 7.12(2H, t-like, J=8.8Hz), 7.40-7.50(2H, m), 8.40(1H, d, J=3.3Hz)

#### 【0227】参考例19

8-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロ-6-メチル-5-オキソ-7-ピリド[4,3-b]ピリジンカルボン酸

#### 工程1

2,3-ピリジンカルボン酸無水物 (18.6g) の

THF (150ml) 溶液に p-フルオロフェニルマグネシウムブロミド [p-プロモフルオロベンゼン (13.6ml) とマグネシウム (3.91g) から調製] の THF (100ml) 溶液を室温、撹拌下加えた。反応混合物を室温で1時間撹拌後、塩酸-氷水中に注ぎ、1N-水酸化ナトリウム水溶液を用いて pH 2-3 として酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後溶媒を留去することにより、3-(4-フルオロベンゾイル)-2-ピリジンカルボン酸 (参考例9方法1工程1) と 2-(4-フルオロベンゾイル)-3-ピリジンカルボン酸の混合物が無色油状物 (10.5g) として得られた。本油状物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、両者を分離した。後者の物理化学恒数を記す。

融点 179-181℃ (メタノール-エチルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 7.12(2H, t-like), 7.55(1H, dd, J=4.8, 8.2Hz), 7.81(2H, dd-like), 8.39(1H, d, J=1.6, 8.2Hz), 8.84(1H, dd, J=1.6, 5.0Hz)

#### 工程2

工程1で得た 2-(4-フルオロベンゾイル)-3-ピリジンカルボン酸 (1.50g) を用いて、参考例9方法2工程1と同様に反応、処理することにより、N-シアノメチル-N-メチル-2-(4-フルオロベンゾイル)-3-ピリジンカルボキサミドが油状物 (1.8g) として得られた。

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 3.02(3H, s), 4.52(2H, s), 7.15(t-like), 7.55(1H, m), 7.81(1H, d, J=7.6Hz), 8.08(2H, m), 8.73(1H, dd, J=1.6, 4.8Hz)

#### 工程3

工程2で得た化合物 (2.04g) を用いて、参考例9方法2工程2と同様に反応、処理することにより、8-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロ-6-メチル-5-オキソ-7-ピリド[4,3-b]ピリジンカルボニトリルが無色結晶 (1.55g) として得られた。

融点 258-259℃ (ジクロロメタン-酢酸エチルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 3.88(3H, s), 7.24(2H, t-like), 7.44-7.62(3H, m), 8.79(1H, dd, J=1.8, 8.4Hz), 8.99(1H, dd, J=1.8, 4.4Hz)

#### 工程4

工程3で得た化合物 (1.00g) を用いて、参考例9方法2工程3と同様に反応、処理することにより、8-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロ-6-メチル-5-オキソ-7-ピリド[4,3-b]ピリジンカルボキサミドが無色結晶 (1.00g) として得られた。

融点 300-301℃ (メタノール-エチルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 3.71(3H, s), 5.42-5.67(2

65

H, b), 7.16(2H, t-like), 7.45(3H, m), 8.75(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 8.90(1H, dd, J=1.8, 4.4Hz)

工程 5

工程 4 で得た化合物 (900mg) を用いて、参考例 9 方法 2 工程 4 と同様に反応、処理することにより標題化合物が無色結晶 (561mg) として得られた。

融点 237℃ (分解) (メタノール-エチルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 3.54(3H, s), 7.25(2H, t-like), 7.37(2H, m), 7.58(1H, dd, J=4.4, 8.2Hz), 8.62(1H, dd, J=1.8, 8.2Hz), 8.88(1H, dd, J=1.8, 4.4Hz)

【0228】参考例 20

1, 2-ジヒドロ-2-メチル-1-オキソ-4-(2-チエニル)-3-イソキノリンカルボン酸

工程 1

フタル酸無水物 (2.96g)、ジクロロメタン (10ml) および塩化アルミニウム (5.87g) の混合物に、室温、攪拌下チオフェン (1.6ml) のジクロロメタン (10ml) 溶液を少量ずつ加え、滴加後室温で 1 時間かきまぜた。反応混合物を塩酸-氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、乾燥後、溶媒を除去することにより、2-(2-チエニルカルボニル)安息香酸が無色結晶 (2.72g) として得られた。

融点 142-143℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 7.06(1H, dd, J=3.6, 4.8Hz), 7.25(1H, dd, J=1.2, 3.8Hz), 7.46(1H, dd, J=1.6, 7.2Hz), 7.52-7.74(3H, m), 8.09(1H, dd, J=1.2, 7.8Hz)

工程 2 から 4 の化合物は、工程 1 で得た化合物を出発原料として用い、参考例 16 の工程 2 から 4 と同様の方法により反応、処理して得られた。各工程で得られた化合物とその物理化学恒数を記す。

工程 2

N-エトキシカルボニルメチル-N-メチル-2-(2-チエニルカルボニル)ベンゼンカルボキサミド

淡黄色油状物

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.19-1.37(3H, m), 2.99(3H×3/5, s), 3.09(3H×2/5, s), 4.00(2H×2/5, s), 4.09-4.30(2H+2H×3/5, m), 7.13(1H, t-like), 7.40-7.66(4H, m), 7.66-7.77(2H, m)

工程 3

1, 2-ジヒドロ-2-メチル-1-オキソ-4-(2-チエニル)-3-イソキノリンカルボン酸 エチルエステル

融点 137-138℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.08(3H, t, J=7.4Hz), 3.61(3H, s), 4.14(2H, q, J=7.4Hz), 7.03-7.15(2H, m),

66

7.40-7.68(4H, m), 8.49(1H, m)

工程 4

1, 2-ジヒドロ-2-メチル-1-オキソ-4-(2-チエニル)-3-イソキノリンカルボン酸 (標題化合物)

融点 259-260℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 3.65(3H, s), 7.12(2H, m), 7.39-7.70(4H, m), 8.46(1H, m)

【0229】参考例 21

4-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-チエノ〔2, 3-b〕ピリジンカルボキサミド

工程 1

4-フルオロベンゾイルアセトニトリル (2.84g)、2, 5-ジヒドロキシ-1, 4-ジチアン (1.31g)、トリエチルアミン (2.2ml) およびエタノール (15ml) の混合物を 50℃で 40 分間かきまぜた後、冷却すると 2-アミノ-3-(4-フルオロベンゾイル)チオフェンが黄色結晶 (2.22g) として得られた。

融点 178℃ (エチルエーテル-ヘキサンから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 6.15(1H, d, J=5.8Hz), 6.85(1H, d, J=5.8Hz), 6.94(2H, bs), 7.00-7.20(2H, m), 7.60-7.80(2H, m)

工程 2

工程 1 で得た化合物 (872mg) を用いて、参考例 15 工程 1 と同様に反応、処理することにより、4-(4-フルオロフェニル)-5-チエノ〔2, 3-b〕ピリジンカルボン酸エチルエステルが淡黄色油状物 (576mg) として得られた。

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.10(3H, t, J=7.1Hz), 4.17(2H, q, J=7.1Hz), 7.03(1H, d, J=6.0Hz), 7.10-7.40(4H, m), 7.54(1H, d, J=6.0Hz), 9.09(1H, s)

工程 3

工程 2 で得た化合物 (576mg) を用いて、参考例 15 工程 2 と同様に反応、処理することにより、標題化合物が無色結晶 (297mg) として得られた。

融点 188-189℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.77(3H, d, J=5.0Hz), 5.42(1H, bs), 7.10(1H, d, J=6.1Hz), 7.15-7.30(2H, m), 7.40-7.50(2H, m), 7.56(1H, d, J=6.1Hz), 8.82(1H, s)

【0230】参考例 22

1, 2-ジヒドロ-N, 1-ジメチル-2-オキソ-4-(2-ピリジル)-3-キノリンカルボキサミド

工程 1

2-(2-アミノベンゾイル)ピリジン (4.36g)、マロン酸ジエチル (3.92ml) および DBU

67

(0.5 ml)の混合物を180℃で3時間加熱した。反応混合物を冷却することにより、1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-4-(2-ピリジル)-3-キノリンカルボン酸エチルエステルが結晶(6.1 g:未精製)として得られた。本結晶をDMF(100 ml)に溶解し、水酸化ナトリウム(60%油状)(1.5 g)を加えて、1時間室温でかきまぜた後、0℃に冷却し、かきまぜながらヨードメタン(10 ml)を加えた。この混合物を室温で1時間かきまぜた後、濃縮した。濃縮後に酢酸エチルを加え、水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付して精製することにより、1, 2-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-4-(2-ピリジル)-3-キノリンカルボン酸エチルエステルが淡黄色結晶(2.6 g)として得られた。

融点 145-146℃(酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.03(3H, t, J=7.1Hz), 3.81(3H, s), 4.12(2H, q, J=7.1Hz), 7.18(1H, m), 7.30-7.52(4H, m), 7.62(1H, m), 7.83(1H, m), 8.77(1H, m)

#### 工程2

工程1で得た化合物(1.0 g)と40%メチルアミン-メタノール溶液(30 ml)の混合物を封管中、140℃で16時間加熱した。溶媒を留去し、残留物に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去することにより、標題化合物が無色結晶(0.60 g)として得られた。

融点 239-240℃(THF-エチルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.81(3H, d, J=4.8Hz), 3.84(3H, s), 7.02-7.20(2H, m), 7.30-7.50(3H, m), 7.64(1H, m), 7.81(1H, m), 8.73(1H, m), 8.81(1H, m)

#### 【0231】参考例23

7, 8-ジヒドロ-7-メチル-8-オキソ-5-フェニル-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボン酸

#### 工程1

2, 3-ピリジンジカルボン酸無水物(21.0 g)とベンゼン(210 ml)の混合物に無水塩化アルミニウム(30.0 g)を加えて、4時間加熱還流下にかきまぜた。冷後、氷水-塩酸中に反応混合物を注ぎ、析出結晶をろ取した。本結晶を少量の水、次いでエチルエーテルで洗浄することにより、3-ベンゾイル-2-ピリジンカルボン酸 塩酸塩が淡黄色結晶(23.7 g)として得られた。

融点 149-153℃(分解)(メタノール-エチルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 7.44(2H, t-like, J=7.9Hz), 7.59(1H, m), 7.78(3H, m), 7.88(1H, dd, J=1.5, 7.7Hz), 8.78(1H, dd, J=1.5, 4.7Hz)

工程2から4においては、工程1で得た化合物を用い

68

て、参考例9方法1工程2から4と実質的に同様の方法により反応、処理して目的化合物を得た。各工程で得た化合物と物理化学恒数を記す。

#### 工程2

3-ベンゾイル-N-ベンジルオキシカルボニルメチル-N-メチル-2-ピリジンカルボキサミド

無色油状物

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 3.12(3H×4/9, s), 3.18(3H×5/9, s), 4.24(2H×5/9, s), 4.26(2H, 4/9H, s), 5.15(2H×5/9H, s), 5.18(2H×4/5, s), 7.23-7.85(7H, m), 8.40(1H×4/9, dd, J=1.4, 4.8Hz), 8.74(1H×5/9, dd, J=1.4, 4.8Hz)

#### 工程3

7, 8-ジヒドロ-7-メチル-8-オキソ-5-フェニル-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボン酸ベンジルエステル

融点 127-128℃(ジクロロメタン-酢酸エチルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 3.63(3H, s), 4.99(2H, s), 7.03-7.08(2H, m), 7.23-7.55(9H, m), 7.62(1H, dd, J=1.4, 8.3Hz), 8.92(1H, dd, J=1.4, 4.2Hz)

#### 工程4

7, 8-ジヒドロ-7-メチル-8-オキソ-5-フェニル-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボン酸(標題化合物)

融点 230-233℃(分解)(メタノール-エチルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 3.50(3H, s), 7.10-7.80(7H, m), 8.82(1H, m)

#### 【0232】参考例24

1, 2-ジヒドロ-2-メチル-1-オキソ-4-フェニル-3-ピリド[3, 4-c]ピリジンカルボン酸

#### 工程1

3, 4-ピリジンジカルボン酸無水物(8.94 g)のTHF(100 ml)懸濁液にフェニルマグネシウムブロミド(マグネシウム(2.02 g)とプロモベンゼン(11.30 g)から調製)のTHF(45 ml)溶液を室温でかきまぜながら滴加した。反応混合物を室温で1時間かきまぜた後、希塩酸中に冷却下注いだ。この混合物に炭酸ナトリウム水を加えて、pH2とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し乾燥後、溶媒を留去することにより、4-ベンゾイル-3-ピリジンカルボン酸が無色結晶(5.80 g)として得られた。

融点 240-241℃(アセトンから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.27-7.74(6H, m), 8.86(1H, d, J=4.0Hz), 9.30(1H, s)

母液と洗液中には、追加の4-ベンゾイル-3-ピリジンカルボン酸とその異性体出ある3-ベンゾイル-4-ピリジンカルボン酸が存在した。

【0233】工程2から4においては、工程1で得た化

合物を用いて、参考例 1 1 工程 2 から 4 と同様の方法により反応、処理して目的化合物を得た。各工程で得た化合物と物理化学恒数を記す。

#### 工程 2

4-ベンゾイル-N-エトキシカルボニルメチル-N-メチル-3-ピリジンカルボキサミド

淡黄色油状物

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.29(3H, t, J=7.2Hz), 3.05(3H×1/4, s), 3.06(3H×3/4, s), 4.02(3H×1/4, s), 4.14(3H×3/4, s), 4.21(2H, q, J=7.2Hz), 7.27-7.80(4H, m), 7.81(2H, d, J=7.0Hz), 8.78(2H, m)

#### 工程 3

1, 2-ジヒドロ-2-メチル-1-オキソ-4-フェニル-3-ピリド [3, 4-c] ピリジンカルボン酸エチルエステル

融点 128-130℃ (酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 0.94(3H, t, J=7.0Hz), 3.61(3H, s), 4.06(2H, q, J=7.0Hz), 7.07(1H, d, J=5.6Hz), 7.28-7.48(5H, m), 8.67(1H, d, J=5.6Hz), 9.68(1H, s)

#### 工程 4

1, 2-ジヒドロ-2-メチル-1-オキソ-4-フェニル-3-ピリド [3, 4-c] ピリジンカルボン酸 (標題化合物)

融点 255-257℃ (分解) (THF-メタノールから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 3.67(3H, s), 7.05(1H, d, J=5.6Hz), 7.35-7.49(5H, m), 8.64(1H, d, J=5.6Hz), 9.62(1H, s)

[0234] 参考例 25

5, 6-ジヒドロ-6-メチル-5-オキソ-8-フェニル-7-ピリド [4, 3-b] ピリジンカルボン酸

本化合物は参考例 19 工程 1 の p-フルオロフェニルマグネシウムブロミドの代わりにフェニルマグネシウムブロミドを用いて、参考例 19 の工程 1 から 5 と同様に反応、処理して得られた。各工程で得た化合物と物理化学恒数を記す。

#### 工程 1

2-ベンゾイル-3-ピリジンカルボン酸

融点 190-193℃ (メタノール-エチルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 7.28-7.63(4H, m), 7.76(2H, d-like, J=7Hz), 8.37(1H, dd, J=1.6, 8.0Hz), 8.83(1H, dd, J=1.6, 4.9Hz)

#### 工程 2

2-ベンゾイル-N-シアノメチル-N-メチル-3-ピリジンカルボキサミド

淡黄色油状物

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 3.02(3H×3/4, s), 3.21(3H

×1/4, s), 4.18(2H×1/4, s), 4.50(2H×3/4, s), 7.35-7.70(4H, m), 7.79(1H, d-like, J=7.4Hz), 7.99(2H, m), 8.73(1H, dd, J=1.6, 4.8Hz)

#### 工程 3

5, 6-ジヒドロ-6-メチル-5-オキソ-8-フェニル-7-ピリド [4, 3-b] ピリジンカルボニトリル

融点 256-258℃ (メタノール-エチルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 3.88(3H, s), 7.45-7.60(6H, m), 8.79(1H, dd, J=1.9, 8.1Hz), 8.99(1H, dd, J=1.9, 4.5Hz)

#### 工程 4

5, 6-ジヒドロ-6-メチル-5-オキソ-8-フェニル-7-ピリド [4, 3-b] ピリジンカルボキサミド

融点 280-282℃ (メタノール-エチルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 3.72(3H, s), 5.46(1H, b), 5.55(1H, b), 7.46(6H, m), 8.76(1H, dd, J=1.9, 8.1Hz), 8.91(1H, dd, J=1.9, 4.5Hz)

#### 工程 5

5, 6-ジヒドロ-6-メチル-5-オキソ-8-フェニル-7-ピリド [4, 3-b] ピリジンカルボン酸 (標題化合物)

融点 254-259℃ (分解) (メタノール-エチルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 3.55(3H, s), 7.28-7.50(5H, bs), 7.87(1H, d, J=4.8, 8.0Hz), 8.63(1H, dd, J=1.8, 8.2Hz), 8.88(1H, dd, J=2.0, 4.4Hz)

[0235] 参考例 26

4-(4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-1, 6-ジメチル-7-オキソ-5-ピロロ [2, 3-c] ピリジンカルボン酸

#### 工程 1

1-メチル-2, 3-ピロールジカルボン酸無水物とフルオロベンゼンを塩化アルミニウム存在下に参考例 9 方法 1 と同様に反応、処理することにより、3-(4-フルオロベンゾイル)-1-メチル-2-ピロールカルボン酸が無色結晶として得られた。

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 4.11(3H, s), 6.51(1H, d, J=2.9Hz), 6.85(1H, d, J=2.9Hz), 7.20(2H, t-like, J=8.6Hz), 7.80-7.90(2H, m)

工程 2 から 4 においては、工程 1 で得た化合物を用いて、参考例 10 工程 2 から 4 と実質的に同様な方法で反応、処理することにより目的化合物が得られた。各工程で得られた化合物と物理化学恒数を記す。

#### 工程 2

N-エトキシカルボニルメチル-3-(4-フルオロベンゾイル)-N, 1-ジメチル-2-ピロールカルボキサミド

サミド

淡黄色油状物

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.22(0.9H, t, J=7.3Hz), 1.31(2.1H, t, J=7.1Hz), 2.93(2.1H, s), 3.08(0.9H, s), 3.30-3.90(1H, m), 3.74(2.1H, s), 4.00-4.50(1H, m), 4.12(0.6H, q, J=7.3Hz), 4.23(1.4H, q, J=7.1Hz), 6.40(0.3H, d, J=2.6Hz), 6.44(0.7H, d, J=2.8Hz), 6.63(0.3H, d, J=2.6Hz), 6.66(0.7H, d, J=2.8Hz), 7.12(2H, t-like, J=8.8Hz), 7.78-7.92(2H, m)

工程 3

4-(4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-1, 6-ジメチル-7-オキソ-5-ピロロ[2, 3-c]ピリジンカルボン酸エチルエステル

淡黄色油状物

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 0.99(3H, t, J=7.2Hz), 3.60(3H, s), 4.07(2H, q, J=7.2Hz), 4.20(3H, s), 6.03(1H, d, J=2.9Hz), 6.98(1H, d, J=2.9Hz), 7.00-7.40(4H, m)

工程 4

4-(4-フルオロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-1, 6-ジメチル-7-オキソ-5-ピロロ[2, 3-c]ピリジンカルボン酸(標題化合物)

無色結晶

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 3.65(3H, s), 4.20(3H, s), 6.02(1H, d, J=2.8Hz), 6.98(1H, d, J=2.8Hz), 7.09(2H, t, J=8.8Hz), 7.38-7.50(2H, m)

【0236】参考例 27

7-(4-フルオロフェニル)-4, 5-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-6-チアゾロ[5, 4-c]ピリジンカルボン酸

工程 1

4, 5-チアゾールジカルボン酸無水物とフルオロベンゼンを塩化アルミニウム存在下に、参考例 9 方法 1 工程 1 と同様に反応、処理することにより、5-(4-フルオロベンゾイル)-4-チアゾールカルボン酸と 4-(4-フルオロベンゾイル)-5-チアゾールカルボン酸が混合物として得られた。この混合物を工程 2 の反応に使用した。

工程 2

工程 1 で得た混合物を用いて、参考例 10 工程 2 と同様の方法により反応、処理することにより、N-エトキシカルボニルメチル-5-(4-フルオロベンゾイル)-N-メチル-4-チアゾールカルボキサミドと N-エトキシカルボニルメチル-4-(4-フルオロベンゾイル)-N-メチル-5-チアゾールカルボキサミドの混合物が淡黄色油状物として得られた。

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.20-1.40(3H, m), 3.00, 3.04, 3.15, 3.23(total 3H, each s), 4.00-4.40(4H, m), 7.16(2H, t-like, J=8.6Hz), 7.84-7.95(1.2H, m), 8.24-8.34(0.8H, m), 8.86, 8.90, 8.94, 8.96(total 1H, each

s)

この混合物を工程 3 の反応に使用した。

工程 3

工程 2 で得た混合物を用いて、参考例 10 工程 3 と同様の方法により反応、処理し、次いで p-トルエンスルホン酸存在下にトルエン中で加熱還流後、処理することにより、7-(4-フルオロフェニル)-4, 5-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-6-チアゾロ[5, 4-c]ピリジンカルボン酸エチルエステルと 7-(4-フルオロフェニル)-4, 5-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-6-チアゾロ[4, 5-c]ピリジンカルボン酸エチルエステルの混合物が得られた。この混合物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー[ヘキサン-酢酸エチル=1:2]に付し、分離精製した。最初の分画から前者が無色結晶として得られた。

融点 129-130℃(酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.04(3H, t, J=7.1Hz), 3.68(3H, s), 4.15(2H, q, J=7.1Hz), 7.16(2H, t-like, J=8.7Hz), 7.38-7.48(2H, m), 9.12(1H, s)

次の分画から後者が無色結晶として得られた。

融点 209-212℃(酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.04(3H, t, J=7.1Hz), 3.70(3H, s), 4.15(2H, q, J=7.1Hz), 7.17(2H, t-like, J=8.6Hz), 7.35-7.45(2H, m), 8.90(1H, s)

工程 4

工程 3 で得た 7-(4-フルオロフェニル)-4, 5-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-6-チアゾロ[5, 4-c]ピリジンカルボン酸エチルエステルを 70% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 中で 120-130℃ で加熱加水分解反応に付し、処理することにより、標題化合物が無色結晶として得られた。

融点 214-217℃(酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 3.58(3H, s), 7.28(2H, t-like, J=9.0Hz), 7.40-7.52(2H, m), 9.53(1H, s)

【0237】参考例 28

7-(4-フルオロフェニル)-4, 5-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-6-チアゾロ[4, 5-c]ピリジンカルボン酸

参考例 27 工程 3 で得た 7-(4, 5-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-6-チアゾロ[4, 5-c]ピリジンカルボン酸エチルエステルを用いて、参考例 27 工程 4 と同様に反応(酸加水分解)、処理することにより、標題化合物が無色結晶として得られた。

融点 192-194℃(酢酸エチル-THF-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 3.57(3H, s), 7.34(2H, t-like, J=8.8Hz), 7.46-7.57(2H, m), 9.23(1H, s)

## 【0238】参考例 29

4, 5-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-7-フェニル-6-チアゾロ [5, 4-c] ピリジンカルボン酸  
工程 1

4, 5-チアゾールジカルボン酸無水物とベンゼンを塩化アルミニウム存在下に、参考例 9 方法 1 工程 1 と同様に反応、処理することにより、4-ベンゾイル-5-チアゾールカルボン酸と 5-ベンゾイル-4-チアゾールカルボン酸が混合物として得られた。この混合物を工程 2 の反応に使用した。

## 工程 2

工程 1 で得た混合物を用いて、参考例 10 工程 2 と同様の方法により反応、処理することにより、4-ベンゾイル-N-エトキシカルボニルメチル-N-メチル-5-チアゾールカルボキサミドと 5-ベンゾイル-N-エトキシカルボニルメチル-N-メチル-4-チアゾールカルボキサミドの混合物が淡黄色油状物として得られた。この混合物を工程 3 の反応に使用した。

## 工程 3

工程 2 で得た化合物を用いて、参考例 27 工程 3 と同様の方法により反応、処理することにより、4, 5-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-7-フェニル-6-チアゾロ [5, 4-c] ピリジンカルボン酸エチルエステルと 4, 5-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-7-フェニル-6-チアゾロ [4, 5-c] ピリジンカルボン酸エチルエステルの混合物が得られた。この混合物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー [ヘキサン-酢酸エチル=1:2] に付し、分離精製した。最初の分画から前者が無色結晶として得られた。

融点 121-122℃ (エチルエーテル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 0.96(3H, t, J=7.1Hz), 3.69(3H, s), 4.10(2H, q, J=7.1Hz), 7.44(5H, s), 9.11(1H, s)

次の分画から後者が無色結晶として得られた。

融点 186-188℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 0.97(3H, t, J=7.1Hz), 3.71(3H, s), 4.11(2H, q, J=7.1Hz), 7.40-7.50(5H, m), 8.89(1H, s)

## 工程 4

工程 3 で得た 4, 5-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-7-フェニル-6-チアゾロ [5, 4-c] ピリジンカルボン酸エチルエステルを用いて、参考例 27 工程 4 と同様に反応 (酸加水分解)、処理することにより標題化合物が無色結晶として得られた。

融点 155-157℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 3.59(3H, s), 7.43(5H, s), 9.53(1H, s)

## 【0239】参考例 30

4, 5-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-7-フェニル-6-チアゾロ [4, 5-c] ピリジンカルボン酸  
参考例 29 工程 3 で得た 4, 5-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-7-フェニル-6-チアゾロ [4, 5-c] ピリジンカルボン酸エチルエステルを参考例 27 工程 4 と同様に反応、処理することにより、標題化合物が無色結晶として得られた。

融点 228-230℃ (THF-エチルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 3.58(3H, s), 7.48(5H, s), 9.23(1H, s)

## 【0240】参考例 31

6, 7-ジヒドロ-6-メチル-7-オキソ-4-フェニル-5-チエノ [2, 3-c] ピリジンカルボン酸  
工程 1

2, 3-チオフェンジカルボン酸無水物とベンゼンを用いて塩化アルミニウム存在下に、参考例 16 工程 1 と同様に反応、処理することにより、3-ベンゾイル-2-チオフェンカルボン酸が無色結晶として得られた。

融点 141-143℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 7.33(1H, d, J=5.4Hz), 7.5-7.6(2H, m), 7.65(1H, d, J=5.4Hz), 7.68(1H, m), 7.8-7.9(2H, m)

工程 2 から 4 においては、工程 1 で得た化合物を用いて参考例 16 工程 2 から 4 と同様の方法により反応、処理することにより、目的化合物が得られた。各工程で得られた化合物と物理化学恒数を記す。

## 30 工程 2

3-ベンゾイル-N-エトキシカルボニルメチル-N-メチル-2-チオフェンカルボキサミド  
淡黄色油状物

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.27(3H, t, J=7.2Hz), 2.96(3H, bs), 4.00(2H, s), 4.19(2H, q, J=7.2Hz), 7.27(1H, m), 7.4-7.6(4H, m), 7.83(2H, m)

## 工程 3

6, 7-ジヒドロ-6-メチル-7-オキソ-4-フェニル-5-チエノ [2, 3-c] ピリジンカルボン酸エチルエステル

融点 92-94℃ (酢酸エチルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 0.94(3H, t, J=7.2Hz), 3.67(3H, s), 4.07(2H, q, J=7.2Hz), 6.97(1H, dd, J=5.2Hz), 7.3-7.5(5H, m), 7.66(1H, d, J=5.2Hz)

## 工程 4

6, 7-ジヒドロ-6-メチル-7-オキソ-4-フェニル-5-チエノ [2, 3-c] ピリジンカルボン酸 (標題化合物)

融点 185-186℃ (酢酸エチルから再結晶)

50 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 3.65(3H, s), 6.95(1H, d,



75

J=5.2Hz), 7.40(5H, s), 7.65(1H, d, J=5.2Hz)

## 【0241】参考例 32

6, 7-ジヒドロ-6-メチル-4-(2-メチルフェニル)-7-オキソ-5-チエノ[2, 3-c]ピリジンカルボン酸

## 工程 1

2, 3-チオフェンジカルボン酸無水物を 2-メチルフェニルマグネシウムブロミドと THF 中で反応し、処理することにより、3-(2-メチルベンゾイル)-2-チオフェンカルボン酸が無色結晶として得られた。

融点 115-117℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.42(3H, s), 7.17(1H, d, J=5.2Hz), 7.3-7.5(4H, m), 7.56(1H, d, J=5.4Hz)

工程 2 から 4 においては、工程 1 で得た化合物を用いて参考例 16 工程 2 から 4 と同様の方法により反応、処理することにより、目的化合物が得られた。各工程で得られた化合物と物理化学恒数を記す。

## 工程 2

N-エトキシカルボニルメチル-N-メチル-3-(2-メチルベンゾイル)-2-チオフェンカルボキサミド  
淡黄色油状物

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.28(3H, t, J=7.4Hz), 2.42(3H, s), 2.97(3H×3/5, s), 3.01(3H×2/5, s), 3.99(2H×2/5, s), 4.07(2H×3/5, s), 4.22(2H, q, J=7.4Hz), 7.2-7.5(6H, m)

## 工程 3

6, 7-ジヒドロ-6-メチル-4-(2-メチルフェニル)-7-オキソ-5-チエノ[2, 3-c]ピリジンカルボン酸エチルエステル  
淡黄色油状物

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 0.88(3H, t, J=7.4Hz), 2.12(3H, s), 3.67(3H, s), 4.01(2H, q, J=7.4Hz), 6.71(1H, d, J=5.4Hz), 7.2-7.3(4H, m), 7.63(1H, d, J=5.4Hz)

## 工程 4

6, 7-ジヒドロ-6-メチル-4-(2-メチルフェニル)-7-オキソ-5-チエノ[2, 3-c]ピリジンカルボン酸 (標題化合物)

融点 124-128℃ (酢酸エチルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.11(3H, s), 3.66(3H, s), 6.70(1H, d, J=5.2Hz), 7.2-7.3(4H, m), 7.64(1H, d, J=5.2Hz)

## 【0242】参考例 33

7, 8-ジヒドロ-7-メチル-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボン酸 塩酸塩

## 工程 1

2, 3-ピリジンジカルボン酸無水物 (10.0 g)、トルエン (125 ml) および塩化アルミニウム (15.

76

0 g) を用いて、参考例 9 方法 1 工程 1 と同様に反応、処理することにより、3-(4-メチルベンゾイル)-2-ピリジンカルボン酸が無色結晶 (7.8 g) として得られた。

融点 168-170℃ (ジクロロメタン-酢酸エチルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.41(3H, s), 7.24(2H, d, J=8.4Hz), 7.62(2H, d, J=8.4Hz), 7.70(1H, dd, J=8.4, 8Hz), 7.85(1H, dd, J=8.1, 5Hz), 8.77(1H, dd, J=4.8, 1.5Hz)

## 工程 2

工程 1 で得た化合物を用いて、参考例 9 方法 2 工程 1 と同様に反応、処理することにより、N-シアノメチル-N-メチル-3-(4-メチルベンゾイル)-2-ピリジンカルボキサミドが淡褐色油状物として得られた。

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.43(3H, s), 3.13(3H×1/3, s), 3.18(3H×2/3, s), 4.42(2H×2/3, s), 4.49(2H×1/3, s), 7.28(2H, d, J=8.4Hz), 7.42-7.52(1H, m), 7.63-7.73(2H, m), 7.81-7.94(1H, m), 8.70-8.75(1H, m)

## 工程 3

工程 2 で得た化合物を用いて、参考例 9 方法 2 工程 2 と同様に反応、処理することにより、7, 8-ジヒドロ-7-メチル-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボニトリルが無色結晶として得られた。

融点 268-270℃ (酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.47(3H, s), 3.92(3H, s), 7.28(2H, d, J=8Hz), 7.38(2H, d, J=8Hz), 7.56(1H, dd, J=8.4Hz), 7.75(1H, dd, J=8.2Hz), 9.01(1H, dd, J=4.2Hz)

## 工程 4

工程 3 で得た化合物を用いて、参考例 9 方法 2 工程 3 と同様に反応、処理することにより、7, 8-ジヒドロ-7-メチル-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボキサミドが無色結晶として得られた。融点 >310℃ (メタノールから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 2.43(3H, s), 3.66(3H, s), 6.08(1H, b), 6.92(1H, b), 7.2-7.3(4H, m), 7.40(1H, dd, J=8.4Hz), 7.56(1H, dd, J=8.2Hz), 8.82(1H, dd, J=4.2Hz)

## 工程 5

工程 4 で得た化合物 (7.3 g)、酢酸 (150 ml)、塩酸 (300 ml) および亜硝酸ナトリウム (73 g) の混合物を室温で 15 時間かきまぜた。析出した結晶 (無機塩) をろ別し、塩酸で洗浄後、ろ液と洗液を合わせて濃縮した。本操作を 3 度繰り返し、無機塩を除去した。残留物を THF で処理することにより、標題化合物が黄

77

色結晶 (5.9 g) として得られた。

融点 178-183℃ (軟化後、白色固化), 249-251℃ (分解) (メタノール-THFから再結晶)  
NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub> +DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 2.43(3H, s), 3.77(3H, s), 7.29(4H, s), 7.88(1H, dd, J=8.5, 4.8Hz), 8.02(1H, dd, J=8.5, 1.4Hz), 9.04(1H, dd, J=4.8, 1.4Hz)

#### [0243] 参考例 34

7, 8-ジヒドロ-5-(4-メトキシフェニル)-7-メチル-8-オキソ-6-ピリド [3, 4-b] ピリジンカルボン酸 塩酸塩

#### 工程 1

2, 3-ピリジンジカルボン酸と4-メトキシフェニルマグネシウムブロミドを用いて参考例 13 工程 1 と同様に反応、処理することにより、3-(4-メトキシベンゾイル)-2-ピリジンカルボン酸と2-(4-メトキシベンゾイル)-3-ピリジンカルボン酸の混合物が得られた。本混合物をエチルエーテルと1N-HCl に分配し、1N-HCl 層を処理することにより、前者が淡黄色粉末として得られた。

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub> +DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 3.87(3H, s), 6.91(2H, d, J=8.6Hz), 7.6(1H, m), 7.67(2H, d, J=8.6Hz), 7.79(1H, d, J=9Hz), 8.75(1H, b)

#### 工程 2

工程 1 で得た化合物を用いて、参考例 9 方法 2 工程 1 と同様に反応、処理することにより、N-シアノメチル-3-(4-メトキシベンゾイル)-N-メチル-2-ピリジンカルボキサミドが淡褐色油状物として得られた。

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 3.17(3H×1/4, s), 3.19(3H×3/4, s), 3.88(3H, s), 4.44(2H×3/4, s), 4.48(2H×1/4, s), 6.96(2H, d, J=8Hz), 7.43-7.52(1H, m), 7.76-7.91(3H, m), 8.73(1H, dd, J=5, 1.6Hz)

#### 工程 3

工程 2 で得た化合物を用いて、参考例 9 方法 2 工程 2 と同様に反応、処理することにより、7, 8-ジヒドロ-5-(4-メトキシフェニル)-7-メチル-8-オキソ-6-ピリド [3, 4-b] ピリジンカルボニトリルが無色結晶として得られた。

融点 248-250℃ (エタノールから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 3.90(3H, s), 3.91(3H, s), 7.08(2H, d, J=8.8Hz), 7.33(2H, d, J=8.8Hz), 7.57(1H, dd, J=8.2, 4.4Hz), 7.77(1H, dd, J=8.2, 1.8Hz), 9.01(1H, dd, J=4.4, 1.8Hz)

#### 工程 4

工程 3 で得た化合物を用いて、参考例 9 方法 2 工程 3 と同様に反応、処理することにより、7, 8-ジヒドロ-5-(4-メトキシフェニル)-7-メチル-8-オキソ-6-ピリド [3, 4-b] ピリジンカルボキサミドが無色結晶として得られた。

融点 >310℃ (メタノール-THFから再結晶)

78

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub> +DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 3.73(3H, s), 3.87(3H, s), 6.64(1H, b), 6.98(2H, d, J=8.8Hz), 7.25(1H, b), 7.32(2H, d, J=8.8Hz), 7.48(1H, dd, J=8.4, 4.2Hz), 7.63(1H, d, J=8.4, 1.6Hz), 8.86(1H, dd, J=4.2, 1.6Hz)

#### 工程 5

工程 4 で得た化合物を用いて、参考例 33 工程 5 と同様に反応、処理することにより、標題化合物が黄色粉末として得られた。

10 NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub> +DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 3.75(3H, s), 3.87(3H, s), 6.99(2H, d, J=8Hz), 7.31(2H, d, J=8Hz), 7.6-7.8(2H, m), 8.95(1H, b)

#### [0244] 参考例 35

1, 2-ジヒドロ-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-1-オキソ-3-ピリド [3, 4-c] ピリジンカルボン酸 塩酸塩

#### 方法 1

#### 工程 1

3, 4-ピリジンジカルボン酸無水物 (10.0 g) と 4-メチルフェニルマグネシウムブロミドを用いて、参考例 10 工程 1 と同様に反応、処理することにより、4-(4-メチルベンゾイル)-3-ピリジンカルボン酸が無色結晶 (9.04 g) として得られた。

融点 230-231℃ (メタノールから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.41(3H, s), 7.24(2H, d, J=8.0Hz), 7.28(1H, d, J=5.0Hz), 7.63(2H, d, J=8.0Hz), 8.84(1H, d, J=5.0Hz), 9.30(1H, s)

#### 工程 2

工程 1 の方法で得た化合物を用いて、参考例 10 工程 2 と同様に反応、処理することにより、N-エトキシカルボニルメチル-N-メチル-4-(4-メチルベンゾイル)-3-ピリジンカルボキサミドが淡褐色油状物として得られた。

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.29(3H, t, J=7.1Hz), 2.43(3H, s), 3.05(3H, s), 4.00-4.20(2H, m), 4.22(2H, q, J=7.1Hz), 7.25-7.40(1H, m), 7.28(2H, d, J=8.2Hz), 7.71(2H, d, J=8.2Hz), 8.71-8.83(2H, m)

#### 工程 3

工程 2 で得た化合物を用いて、参考例 10 工程 3 と同様に反応、処理することにより、1, 2-ジヒドロ-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-1-オキソ-3-ピリド [3, 4-c] ピリジンカルボン酸エチルエステルが無色結晶として得られた。

融点 134-136℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 0.99(3H, t, J=7.1Hz), 2.43(3H, s), 3.61(3H, s), 4.09(2H, q, J=7.1Hz), 7.09(1H, q, J=5.4Hz), 7.18(2H, d, J=8.2Hz), 7.27(2H, d, J=8.2Hz), 8.66(1H, d, J=5.4Hz), 9.68(1H, s)

#### 50 工程 4

工程3で得た化合物を用いて、参考例10工程4と同様に反応、処理（塩酸処理操作を加えた）することにより、標題化合物が黄色結晶として得られた。

融点 240-242℃（再び固化し280℃付近で分解）（メタノール-THFから再結晶）

NMR(200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 2.40(3H, s), 3.57(3H, s), 7.26(2H, d, J=8.0Hz), 7.34(1H, d, J=6.4Hz), 7.35(2H, d, J=8.0Hz), 8.75(1H, d, J=6.4Hz), 9.53(1H, s)

#### 方法2

##### 工程1

工程1で得た化合物を用いて、参考例9方法2工程1と同様に反応、処理することにより、N-シアノメチル-N-メチル-4-(4-メチルベンゾイル)-3-ピリジンカルボキサミドが淡黄色油状物として得られた。

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.44(3H, s), 3.10(3H, s), 4.38(2H, bs), 7.30(2H, d, J=8.2Hz), 7.43(1H, d, J=5.0Hz), 7.70(2H, d, J=8.2Hz), 8.75(1H, s), 8.83(1H, d, J=5.0Hz)

##### 工程2

工程1で得た化合物を用いて、参考例9方法2工程2と同様に反応、処理することにより、1,2-ジヒドロ-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-1-オキソ-3-ピリド[3,4-c]ピリジンカルボニトリルが無色結晶として得られた。

融点 201-202℃（酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶）

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.47(3H, s), 3.86(3H, s), 7.20(1H, d, J=5.9Hz), 7.29(2H, d, J=8.2Hz), 7.38(2H, d, J=8.2Hz), 8.79(1H, d, J=5.9Hz), 9.73(1H, s)

##### 工程3

工程2で得た化合物を用いて、参考例9方法2工程2と同様に反応、処理することにより、1,2-ジヒドロ-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-1-オキソ-3-ピリド[3,4-c]ピリジンカルボキサミドが無色結晶として得られた。

融点 329-330℃（ジクロロメタン-メタノールから再結晶）

NMR(200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 2.38(3H, s), 3.54(3H, s), 6.97(1H, d, J=5.4Hz), 7.23(2H, d, J=8.6Hz), 7.29(2H, d, J=8.6Hz), 7.85(1H, bs), 8.11(1H, bs), 8.66(1H, d, J=5.4Hz), 9.44(1H, s)

##### 工程4

工程3で得た化合物を用いて、参考例33工程5と同様に反応、処理することにより、標題化合物が黄色結晶として得られた。本化合物の物理化学恒数は方法1工程4で得た化合物のそれらと合致した。

【0245】参考例36

7,8-ジヒドロ-7-メチル-5-(3-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド[3,4-b]ピリジ

ンカルボン酸塩酸塩

##### 工程1

2,3-ピリジンカルボン酸無水物と3-メチルフェニルマグネシウムブロミドを用いて、参考例13工程1と同様に反応、処理することにより、3-(3-メチルベンゾイル)-2-ピリジンカルボン酸と2-(3-メチルベンゾイル)-3-ピリジンカルボン酸の混合物が得られた。

##### 工程2

10 工程1で得た混合物を用いて、参考例9方法2工程1と同様に反応、処理することにより、N-シアノメチル-N-メチル-3-(3-メチルベンゾイル)-2-ピリジンカルボキサミドとN-シアノメチル-N-メチル-2-(3-メチルベンゾイル)-3-ピリジンカルボキサミドの混合物が淡褐色油状物として得られた。

##### 工程3

工程2で得た混合物を用いて、参考例9方法2工程2と同様に反応、処理した。反応生成物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー（アセトン：ヘキサン=1：1→アセトン）に付し、分離した。最初の分画から5,6-ジヒドロ-6-メチル-8-(3-メチルフェニル)-5-オキソ-7-ピリド[4,3-b]ピリジンカルボニトリル〔融点：234-236℃（アセトンから再結晶）、NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.44(3H, s), 3.87(3H, s), 7.26-7.47(4H, m), 7.54(1H, dd, J=8.5Hz), 8.78(1H, dd, J=8.2Hz), 8.99(1H, dd, J=5.2Hz)〕、次の分画から7,8-ジヒドロ-7-メチル-5-(3-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド[3,4-b]ピリジンカルボニトリル〔融点：253-255℃（アセトンから再結晶）、NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.45(3H, s), 7.2-7.5(4H, m), 7.57(1H, dd, J=8.4Hz), 7.73(1H, d, J=8Hz), 9.02(1H, d, J=4Hz)〕が各々無色結晶として得られた。

##### 工程4

工程3で得た7,8-ジヒドロ-7-メチル-5-(3-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド[3,4-b]ピリジンカルボニトリルを用いて、参考例9方法2工程3と同様に反応、処理することにより、7,8-ジヒドロ-7-メチル-5-(3-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド[3,4-b]ピリジンカルボキサミドが無色結晶として得られた。

融点>310℃（メタノールから再結晶）

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.42(3H, s), 3.57(3H, s), 5.70(1H, bs), 6.78(1H, bs), 7.23-7.41(5H, m), 7.52(1H, dd, J=8.2Hz), 8.79(1H, dd, J=4.2Hz)

##### 工程5

工程4で得た化合物を用いて、参考例33工程5と同様に反応、処理すると標題化合物が淡橙色結晶として得られた。

50 融点 220℃付近（分解）（メタノール-THFから

再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub> +DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 2.41(3H, s), 3.78(3H, s), 7.22-7.42(4H, m), 7.95(1H, dd, J=8.4Hz), 8.07(1H, d, J=8Hz), 9.09(1H, d, J=4Hz)

【0246】参考例37

5-(4-カルボキシフェニル)-7,8-ジヒドロ-7-メチル-8-オキソ-6-ピリド[3,4-b]ピリジンカルボン酸

#### 工程1

3-(4-メチルベンゾイル)-2-ピリジンカルボン酸(6.0g)と0.1N-NaOH(340ml)の混合溶液にKMnO<sub>4</sub>(8.0g)を室温で攪拌しながら滴下した。この混合物を90-100℃で1.5時間加熱した後、イソプロパノールを混合物中に加え、析出沈殿物をろ別した。ろ液に濃塩酸を加えてpH2にした。この溶液を食塩で飽和し、酢酸エチル-THF(約3:1)で抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥した。この溶液を減圧乾固して3-(4-カルボキシベンゾイル)-2-ピリジンカルボン酸を無色結晶(1.50g)として得た。

融点 210-213℃(THF-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub> +DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 7.64(1H, dd, J=4.8, 7.8Hz), 7.77(2H, d, J=8.6Hz), 7.83(1H, dd, J=7.8, 1.6Hz), 8.10(2H, d, J=8.6Hz), 8.86(1H, dd, J=4.8, 1.6Hz)

#### 工程2

工程1で得られた化合物(1.46g)とN-メチルグリシンエチルエステル(3.0g)を用いて、参考例10-工程2と同様に反応、処理してN-エトキシカルボニルメチル-3-[4-(N-エトキシカルボニルメチル-N-メチルカルバモイル)ベンゾイル]-N-メチル-2-ピリジンカルボキサミドを無色油状物(2.5g)として得た。

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.20-1.40(6H, m), 3.02, 3.13, 3.21(total 6H, each s), 3.96, 4.10-4.40(total 8H, m), 7.40-7.60(3H, m), 7.70-7.90(3H, m), 8.63(1H×2/5, d-like), 8.75(1H×3/5, d-like)

#### 工程3

工程2で得られた化合物(2.2g)と1,8-ジアザピシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(2ml)を用い、参考例10-工程3と同様に反応、処理して5-[4-(N-エトキシカルボニルメチル-N-メチルカルバモイル)フェニル]-7,8-ジヒドロ-7-メチル-8-オキソ-6-ピリド[3,4-b]ピリジンカルボン酸エチルエステルを無色結晶(0.82g)として得た。融点 195-197℃(酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.01(3H, t, J=7.1Hz), 1.30(1H, t, J=7.2Hz), 1.34(2H, t, J=6.8Hz), 3.12(2H,

s), 3.17(1H, s), 3.68(3H, s), 4.09(2H, q, J=7.1Hz), 4.15-4.35(4H, m), 7.10-7.65(6H, m), 8.94(1H, d, J=4.0, 1.2Hz)

#### 工程4

工程3で得られた化合物(0.77g)を用いて、参考例10-工程4と同様に反応、処理して標題化合物を淡黄色油状物として得た。

【0247】参考例38

5-シクロヘキシル-7,8-ジヒドロ-7-メチル-8-オキソ-6-ピリド[3,4-b]ピリジンカルボン酸

2,3-ピリジンジカルボン酸無水物と塩化シクロヘキシルマグネシウムとから得られた3-シクロヘキシルカルボニル-2-ピリジンカルボン酸を原料として用い、参考例9-方法2-工程1から4と実質的に同様にして標題化合物を淡黄色油状物として得た。

【0248】参考例39

7,8-ジヒドロ-7-メチル-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド[3,4-b]ピリジンカルボン酸 塩酸塩

#### 工程1

2,3-ピリジンカルボン酸無水物(1.50g)とTHF(25ml)の混合物に、室温で攪拌しながらメチルアミノアセトアルデヒドジメチルアセタール(2.90ml)を加えた。混合物を室温で3時間攪拌し、濃縮した。濃縮液にジクロロメタン、硫酸水素カリウム(2.7g)および水を加えた。ジクロロメタン層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。これらの有機層を合わせ、食塩水で洗浄し、乾燥し、減圧乾固して2-[N-(2,2-ジメトキシエチル)-N-メチル]カルバモイル-3-ピリジンカルボン酸を無色結晶(2.10g)として得た。

融点 128-130℃(分解)(アセトン-エチルエーテルから再結晶)

#### 工程2

工程1で得られた化合物(1.35g)、炭酸カリウム(0.42g)およびアセトン(30ml)を攪拌した溶液にヨードメタン(1.0ml)を加えた。混合物を室温で14時間攪拌し、濃縮した。濃縮液にジクロロメタンを加えた。混合物を水洗し、乾燥し、減圧乾固して2-[N-(2,2-ジメトキシエチル)-N-メチル]カルバモイル-3-ピリジンカルボン酸メチルエステルを淡黄色油状物(0.90g)として得た。

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.90(3H×2/3, s), 3.23(3H×1/3, s), 3.23(2H×1/3, d, J=5Hz), 3.29(3H×2/3, s), 3.51(3H×2/3+3H×1/3×2, s), 3.68(2H×2/3, d, J=5Hz), 3.92(3H×1/3, s), 3.93(3H×2/3, s), 4.54(1H×1/3, t, J=5Hz), 4.77(1H×2/3, t, J=5Hz), 7.42(1H, dd, J=5.8Hz), 8.31(1H×1/3, dd, J=2.8Hz), 8.32(1H×2/3, dd, J=2.8Hz), 8.73(1H×1/3, dd, J=2.5H

z), 8.76(1H×2/3, dd, J=2.5Hz)

### 工程 3

マグネシウム (2.0 g)、ヨウ素 (触媒量) と THF (20 ml) の混合物に、室温で撹拌しながら THF (30 ml) に 4-プロモトルエン (12 g) を加えた溶液を滴下し、この混合物を 30 分間撹拌した。この混合物を THF (100 ml) に工程 2 で得られた化合物 (5.8 g) を加えた溶液に -78℃ で撹拌しながら滴下し、さらに -78℃ で 30 分間撹拌した。この混合物に食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、乾燥し、減圧乾固して N-(2, 2-ジメトキシエチル)-N-メチル-3-(4-メチルベンゾイル)-2-ピリジンカルボキサミドを淡黄色油状物として得た。これは精製することなしに工程 4 の反応に用いた。  
NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.43(3H, s), 3.09(3H×1/3, s), 3.11(3H×2/3, s), 3.37(6H×1/3, s), 3.44(6H×2/3, s), 3.50(2H×2/3, d, J=5.6Hz), 3.52(2H×1/3, d, J=5.4Hz), 4.51(1H×2/3, t, J=5.6Hz), 4.77(1H×1/3, t, J=5.4Hz), 7.27(2H, d, J=8.0Hz), 7.40(1H, dd, J=7.8, 4.8Hz), 7.71(2H, d, J=8.0Hz), 8.76-8.77(1H, m), 8.65-8.75(1H, m)

本化合物の物理化学恒数は 3-(4-メチルベンゾイル)-2-ピリジンカルボン酸をメチルアミノアセトアルデヒドジメチルアセタールでアミド化 (酸クロリド経由) することによって得られた化合物のそれと同一であった。

### 工程 4

工程 3 で得られた化合物、THF (30 ml)、水 (30 ml) と濃塩酸 (20 ml) の混合液を室温で 1 時間撹拌した。酢酸エチルで洗浄した後、混合物に炭酸カリウムを加えて、pH 9-10 に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、乾燥し、減圧乾固して、N-フォルミルメチル-N-メチル-3-(4-メチルベンゾイル)-2-ピリジンカルボキサミドを淡褐色油状物

(3.2 g) として得た。

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.43(3H, s), 3.16(3H×2/5, s), 3.17(3H×3/5, s), 4.14(2H, m), 7.28(2H, d, J=8.0Hz), 7.35-7.50(1H, m), 7.70(2H, d, J=8.0Hz), 7.79(1H×2/5, dd, J=7.8, 1.6Hz), 7.88(1H×3/5, dd, J=7.8, 1.6Hz), 8.61(1H×2/5, dd, J=5.0, 1.6Hz), 8.75(1H×3/5, dd, J=5.0, 1.6Hz), 9.52(1H×3/5, m), 9.88(1H×2/5, m)

### 工程 5

10 工程 4 で得られた化合物 (3.0 g)、トルエン (60 ml) と 1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0]-7-ウンデセン (0.3 ml) の混合物を還流下 30 分間撹拌した。混合物を冷却し、析出した結晶をろ取した。これをエチルエーテルで洗浄し、7, 8-ジヒドロ-7-メチル-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド [3, 4-b] ピリジンカルボキシアリデヒドを淡黄色結晶 (1.98 g) として得た。

融点 282-284℃ (THF-イソプロピルエーテルから再結晶)

20 NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.48(3H, s), 3.95(3H, s), 7.24(2H, d, J=8.0Hz), 7.36(2H, d, J=8.0Hz), 7.53(1H, dd, J=8.2, 4.4Hz), 7.68(1H, dd, J=8.2, 1.6Hz), 9.01(1H, dd, J=4.4, 1.6Hz), 9.61(1H, s)

### 工程 6

工程 5 で得られた化合物 (1.0 g)、0.25 N-NaOH (20 ml) と 2-メチル-2-プロパノール (20 ml) の混合液に、0℃ で撹拌しながら過マンガン酸カリウム (0.6 g) を加え、さらに混合物を室温で 30 分間撹拌した。この混合物にエタノール (5 ml) を加え、10 分間撹拌した。析出沈殿物をろ別し、ろ液に濃塩酸を加えて、pH 2 に調整した。その溶液を減圧乾固し、上記標題化合物 (1.1 g) を黄色結晶として得た。この物理化学恒数は参考例 33 で得られた化合物と同一であった。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/535	A B G		A 6 1 K 31/535	A B G
C 0 7 D 471/04	1 0 4		C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z
	1 1 1			1 1 1
	1 1 3			1 1 3
	1 1 4			1 1 4 A
	1 1 6			1 1 6
487/04	1 4 0	9271-4C	487/04	1 4 0
	1 4 7	9271-4C		1 4 7
491/052		9271-4C	491/052	
495/04	1 0 5		495/04	1 0 5 A
513/04	3 0 1		513/04	3 0 1

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**